

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年2月8日 (08.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/09318 A1

(51) 国際特許分類: C12N 15/12, 15/63, C07K  
16/32, 14/82, G01N 33/50, 33/15, 33/574

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05064

(22) 国際出願日: 2000年7月28日 (28.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/248036 1999年7月29日 (29.07.1999) JP  
特願平11/300253 1999年8月27日 (27.08.1999) JP  
60/159,590 1999年10月18日 (18.10.1999) US  
特願2000/118776 2000年1月11日 (11.01.2000) JP  
60/183,322 2000年2月17日 (17.02.2000) US  
特願2000/183767 2000年5月2日 (02.05.2000) JP  
特願2000/241899 2000年6月9日 (09.06.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社  
ヘリックス研究所 (HELIX RESEARCH INSTITUTE)  
[JP/JP]; 〒292-0812 千葉県木更津市矢那1532番地3  
Chiba (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 太田紀夫 (OTA,  
Toshio) [JP/JP]; 〒251-0042 神奈川県藤沢市辻堂新町  
1-2-7-105 Kanagawa (JP). 磯貝隆夫 (ISOGAI, Takao)  
[JP/JP]; 〒300-0303 茨城県稲敷郡阿見町大室511-12

Ibaraki (JP). 西川哲夫 (NISHIKAWA, Tetsuo) [JP/JP];  
〒173-0013 東京都板橋区氷川町27-3-403 Tokyo (JP).  
林 浩司 (HAYASHI, Koji) [JP/JP]; 〒299-0125 千  
葉県市原市有秋台西1-9-446 Chiba (JP). 齋藤 薫  
(SAITO, Kaoru) [JP/JP]; 〒292-0056 千葉県木更津市  
木更津2-8-1-201 Chiba (JP). 山本順一 (YAMAMOTO,  
Jun-ichi) [JP/JP]; 〒292-0041 千葉県木更津市清見台  
東3-28-3-A101 Chiba (JP). 石井静子 (ISHII, Shizuko)  
[JP/JP]; 〒292-0812 千葉県木更津市矢那4508-19-202  
Chiba (JP). 杉山友康 (SUGIYAMA, Tomoyasu) [JP/JP];  
〒292-0045 千葉県木更津市清見台2-6-23-102 Chiba  
(JP). 若松 愛 (WAKAMATSU, Ai) [JP/JP]; 〒292-0014  
千葉県木更津市高柳1473-4-202 Chiba (JP). 永井啓  
一 (NAGAI, Keiichi) [JP/JP]; 〒207-0022 東京都東大  
和市桜が丘3-44-14-9-204 Tokyo (JP). 大槻哲嗣 (OT-  
SUKI, Tetsuji) [JP/JP]; 〒292-0055 千葉県木更津市  
朝日3-1-10-B102 Chiba (JP). 油谷浩幸 (ABURATANI,  
Hiroyuki) [JP/JP]; 〒180-0003 東京都武蔵野市吉  
祥寺南町3-30-16 Tokyo (JP). 児玉龍彦 (KODAMA,  
Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒141-0021 東京都品川区上大崎  
2-13-22-909 Tokyo (JP). 筆宝義隆 (HIPPO, Yoshitaka)  
[JP/JP]; 〒157-0066 東京都世田谷区成城8-31-29-109  
Tokyo (JP). 谷口浩和 (TANIGUCHI, Hirokazu) [JP/JP];  
〒181-0012 東京都三鷹市上連雀4-8-5-208 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 清水初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒  
300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階  
Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(54) Title: LIVER CANCER-ASSOCIATED GENES

(54) 発明の名称: 肝癌関連遺伝子

(57) Abstract: Genes showing a change in the expression level in liver cancer. These genes and proteins encoded thereby are useful in diagnosing liver cancer and/or assuming the extent of the progress thereof. Moreover, they are expected as being useful as the target in designing drugs for preventing or treating liver cancer.

(57) 要約:

本発明は、肝癌において発現レベルが変化している遺伝子を提供する。本発明の遺伝子、ならびにそれがコードするタンパク質は、肝癌の診断および/または進展度の予測において有用である。また、肝癌を予防または治療するための創薬ターゲットとして期待できる。



WO 01/09318 A1



DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 肝癌関連遺伝子

技術分野

本発明は肝細胞の悪性化、より具体的には肝癌に関連する遺伝子に関する。

背景技術

肝細胞癌は主として慢性肝疾患患者に合併することが多く、約9割はC型肝炎ウイルス感染に起因する。年間の死亡者数はおよそ3万人と増加傾向にあり、画期的な診断法、治療法が開発されない限りは、今後10～15年間はさらに増加すると考えられている。

肝細胞癌の診断には、超音波検査、CT検査、MRI検査などの画像診断検査、血清検査（AFP、PIVKA-II）、及び生検材料の病理組織検査が用いられてきた。血清AFP（ $\alpha$ -fetoprotein）検査は患者のおよそ7割弱で高値を示すが、慢性肝疾患患者においても軽度の高値を示すことがしばしば認められ、その鑑別が重要である。一方、早期肝細胞癌では低値を示すことも多い。また、PIVKA-II（protein induced by vitamin K antagonist-II）の陽性率は5割弱と低いが、肝細胞癌への特異性は高く、両者の併用により診断精度が上昇することが知られている。しかしながら、偽陽性あるいは両者陰性の症例について、より特異的な腫瘍マーカーの開発が期待されている。

生検材料の病理組織検査は、肝疾患の確定診断において重要な検査である。しかし、病理学的特徴のみで癌特に初期の肝細胞癌と非癌部組織を識別することも時に困難である。すなわち、微小病変は大再生結節、腺腫様過形成あるいは初期の高分化型の肝細胞癌である場合が見られる。特に経皮的針生検により腫瘍性組織を採取した場合には、採取量が限られることもあり、より確実な診断技術が必

要とされる。このようなことから、早期の肝細胞癌を非癌部組織から識別できるような癌特異的抗体の開発が望まれている。

一方、肝細胞癌に対しては種々の治療法があり、外科的切除、肝動脈塞栓療法、経皮的エタノール注入療法、マイクロ波凝固療法、陽子線照射などが行われている。症例毎の最適の治療法を選択するというよりはむしろ、医療施設毎に最も得意とする治療法が専ら選択されることも多く、診断基準および治療方針の選択については明確な基準が存在しない。いわゆる「オーダーメイド医療」を実現するためには、肝癌において異常を来す複数の遺伝子群についてクラスタ化して診断に用いることが有効である。肝細胞癌に関与する遺伝子異常については、IGF-II、c-myc、cyclinDやVEGFなどが知られるが、その発生、進展に関与する遺伝子異常については不明の点が多い。

#### 発明の開示

本発明の課題は、肝癌または肝組織の癌化を反映してその発現レベルが変化する遺伝子の提供である。

本発明者らは、肝癌細胞と非癌細胞との間で遺伝子の発現状態を比較することによって、癌細胞で発現レベルの変化している遺伝子を見出すことができると考えた。現在、数万個から十萬個と推定されているヒト遺伝子の中で、どの遺伝子の発現が肝癌で変化しているのかを明らかにするためには、多数の遺伝子の発現レベルを同時に比較解析できる技術が必須である。遺伝子の発現レベルの比較は、一般にディファレンシャル解析と呼ばれる解析手法である。ディファレンシャル解析には、従来northern blot法やRT-PCRが用いられていた。しかし、細胞で発現している全ての遺伝子を対象として、このような手法を適用するためには、莫大な労力と時間が必要になり、現実的でない。この他、遺伝子の発現状態の比較方法として、Differential Display法（DD法）も公知である。しかしDD法は、最終的に同定できる遺伝子の数が必ずしも多くないうえに高度な技術と多くの労力が



必要とされる。

DNAチップは、予め塩基配列がわかっている数万から数10万種類におよぶオリゴヌクレオチド、あるいはポリヌクレオチドを高密度に固定したアレイで構成される。分析すべきターゲットを蛍光標識し、このプローブアレイと接触させる。ターゲットには、一般に様々な細胞に由来するcDNAや、cDNAを鋳型として合成されたcRNAが用いられる。ハイブリダイズ後にアレイを良く洗浄し、アレイ上に残る蛍光標識をスキャンして、どのプローブにターゲットがハイブリダイズしているのか、またその量はどの程度であるのかが明らかにされる。一連の操作は、ごく短時間に、しかも簡単に行うことができる。また1回の分析で数万から数10万種類におよぶ塩基配列について、個々の塩基配列の有無と量に関する情報が得られる。このようにして得られた情報は、発現プロファイル(expression profile)と呼ばれている。ディファレンシャル解析をDNAチップによって行うには、異なる細胞の間で発現プロファイルを比較し、発現パターンの違っている塩基配列を選択すれば良い。

肝癌細胞に特異的に見出される遺伝子の発現レベルの変化を検出するには、例えば、正常肝組織と肝硬変（前癌状態）組織との組み合わせ、または肝癌細胞と非癌（肝硬変）細胞との組み合わせなどにおいて、遺伝子の発現レベルを比較し、肝細胞の癌化や悪性化において特異的に発現レベルが変化する遺伝子を同定すればよい。このような考えかたに基づいて、本発明者らは、癌患者から採取した肝癌組織および非癌（肝硬変）組織について、それぞれ非癌（肝硬変）組織および正常肝組織との比較を行った。

こうして選択された塩基配列をもとに、cDNAライブラリーをスクリーニングすれば、最終的に癌細胞で特異的に発現レベルが変化している遺伝子を単離することができる。cDNAライブラリーは、癌細胞や正常細胞等から公知の方法によって合成することができる。しかし、一般的な方法で合成されたcDNAライブラリーを用いたクローニングと、遺伝子の構造決定は、複数のポジティブクローンの配列

決定とアセンブルを繰り返す時間のかかる作業である。本出願人は、cDNAライブラリーとして本出願人が構築した全長cDNAライブラリーとその塩基配列を収録したデータベースを利用することにより、このスクリーニングをきわめて迅速に行えることを見出した。

本発明に用いた全長cDNAライブラリーは、オリゴキャップ法 [K. Maruyama and S. Sugano, Gene, 138: 171-174 (1994); Y. Suzuki et al., Gene, 200: 149-156 (1997)] を応用して合成した全長率の高いものである。その5'側塩基配列の全てと、3'側塩基配列の大部分が明らかにされている。またその全長塩基配列についても、順次明らかにされつつある。そしてこの明らかにされた部分塩基配列、あるいは全長塩基配列と、公知の遺伝子やESTの塩基配列とのホモロジーサーチの結果が、すでにデータベース化されている。

このデータベースを用いて、DNAチップによるディファレンシャル解析の結果に基づいて選択された塩基配列に一致する塩基配列を備えたクローンを見つけ出せば、ハイブリダイゼーションによるクローニングによらず全長cDNAクローンの取得が可能である。本発明は、このような経緯を経て完成された。すなわち本発明は、次のポリヌクレオチド、およびこのポリヌクレオチドによってコードされるタンパク質、並びにそれらの用途に関する。

表 1. 本発明による塩基配列とアミノ酸配列の配列番号の対応

配列名	塩基配列	アミノ酸配列
C-MAMMA1000416	1	2
C-MAMMA1001259	3	4
C-NT2RM1000244	5	
C-NT2RM2001855	6	7
C-NT2RM4001203	8	9
C-NT2RM4001204	10	11
C-NT2RM4001880	12	13
C-NT2RP2002549	14	15
C-NT2RP3001969	16	17
C-NT2RP3003101	18	19
C-NT2RP3003302	20	21
C-NT2RP3003491	22	23
C-OVARC1001791	24	25
C-OVARC1001916	26	27
C-PLACE1002591	28	29
C-PLACE1010944	30	
C-VESEN1000122	31	32
C-Y79AA1000202	33	34
C-Y79AA1001077	35	36

〔1〕 下記（a）または（d）に記載のポリヌクレオチド。

（a）表 1 に示す配列番号に記載された塩基配列のいずれかを含むポリヌクレオチド、

（b）表 1 に示す配列番号に記載のアミノ酸配列のいずれかからなるタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

（c）表 1 に示す配列番号に記載のいずれかのアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および／または付加したアミノ酸配列からなり、前記アミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等なタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

- (d) 表 1 に示す配列番号に記載されたいずれかの塩基配列からなるポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされ、前記塩基配列によってコードされるアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等なタンパク質をコードするポリヌクレオチド、
- [2] [1] に記載のポリヌクレオチドによってコードされる蛋白質の部分ペプチドをコードするポリヌクレオチド。
- [3] [1]、または [2] に記載のポリヌクレオチドによってコードされる蛋白質、または部分ペプチド。
- [4] [1]、または [2] に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
- [5] [1]、もしくは [2] に記載のポリヌクレオチド、または [4] に記載のベクターを保持する形質転換体。
- [6] [5] に記載の形質転換体を培養し、発現産物を回収する工程を含む、[3] に記載の蛋白質または部分ペプチドの製造方法。
- [7] [1]、または [2] に記載のポリヌクレオチド、またはその相補鎖に相補的な塩基配列からなる少なくとも 15 塩基の長さを有するポリヌクレオチド。
- [8] [3] に記載の蛋白質または部分ペプチドに対する抗体。
- [9] [3] に記載の蛋白質と、[8] に記載の抗体の免疫学的な反応を観察する工程を含む、免疫学的測定方法。
- [10] 次の工程を含む、[1] に記載のポリヌクレオチドの発現を制御する化合物をスクリーニングする方法。
- (a) 肝癌細胞に候補化合物を接触させる工程、
- (b) 表 1 に示す配列番号に記載された塩基配列からなる遺伝子の肝癌細胞における発現レベルを、対照と比較する工程、
- (c) 遺伝子の発現レベルを変化させる候補化合物を選択する工程、
- [11] 肝癌の制御における [10] に記載の方法によって得ることができ

る化合物の使用。

〔12〕 次の工程を含む、肝癌の検出方法。

(a) 生体試料中の〔1〕に記載のポリヌクレオチドを測定する工程、

(b) (a)の測定結果を肝癌の存在と関連付ける工程

〔13〕 次の工程を含む、肝癌の検出方法。

(a) 生体試料中の〔3〕に記載の蛋白質および／または部分ペプチドを測定する工程、

(b) (a)の測定結果を肝癌の存在と関連付ける工程

本発明は、肝癌に関連する単離されたポリヌクレオチドに関する。本発明によって提供されるポリヌクレオチドは、対照肝組織（正常肝または非癌部の細胞）と比較して、肝硬変組織または肝癌において特異的に発現レベルが変化している遺伝子の塩基配列からなる。例えば肝細胞癌の発生は、肝細胞が前癌病変である腺腫様過形成から早期肝細胞癌、そして進行癌へと段階的に悪性化するものと考えられており、また、進展過程で肝内において転移を来することが知られている。本発明のポリヌクレオチドは、前癌状態である肝硬変組織または進行肝細胞癌組織より単離されていることから、この一連の過程を支える重要なタンパク質をコードすると考えられる。従って、このタンパク質の機能を阻害することによって、肝細胞癌の予防や治療が可能となる。また、肝細胞癌に特異的な本発明のポリヌクレオチド、並びにそれによりコードされるタンパク質は、肝細胞癌の悪性度を評価する指標としても有用である。ここでいう肝細胞癌の悪性度とは、脈管内侵襲、肝内及び肝外転移を来す能力、治療への抵抗性等を意味する。

本発明においてポリヌクレオチドは、DNA、cDNAの他、ゲノムDNA、化学合成DNAあるいはRNAを含む。また本発明のポリヌクレオチドは、天然のヌクレオチドのみならず、人工的に合成されたヌクレオチド誘導体や、標識を導入したヌクレオチドを含むことができる。本明細書においては、ポリヌクレオチドに対して、用語

オリゴヌクレオチドを用いる。オリゴヌクレオチドは、そのヌクレオチド鎖が短いことを意味する。用語ポリヌクレオチドには、オリゴヌクレオチドも含まれる。また本発明のポリヌクレオチドは、例えば、ベクター、自律複製性のプラスミドもしくはウイルス、または原核生物もしくは真核生物のゲノムDNAに組み込まれた組換えポリヌクレオチド、またはその他の配列とは独立した分離分子として存在する組換えポリヌクレオチドを含む。更に本発明のポリヌクレオチドは、付加的なポリペプチド配列をコードするハイブリッド遺伝子の一部として存在する組換えDNAも含まれる。

本発明によって提供されるポリヌクレオチドの望ましい塩基配列の配列番号は表1に示したとおりである。表1には、これらの塩基配列がコードする蛋白質のアミノ酸配列の配列番号を併記した。本発明は、これらアミノ酸配列からなる蛋白質を提供する。

表1に示された遺伝子の発現プロフィールの詳細は表2に示されている。表2の選出法に「5」と記されているものはHBV陽性患者の肝細胞を用いた発現解析で同定された遺伝子を示しており、「3」と記されているものはHCV陽性患者の肝細胞を用いた発現解析で同定された遺伝子を示している。また、「A」と記されているものは肝細胞癌患者の非癌部（肝硬変）細胞での発現が、正常肝細胞の発現に比べ3倍以上であったことを示し、「B」と記されているものは、肝細胞癌患者の癌部の細胞での発現が、同じ患者の非癌部（肝硬変）細胞での発現に比べ5倍以上であったことを示している。

表2の選出法に「5A」と記されたものは、HBV陽性陽性患者由来の非癌（肝硬変）部の細胞において、正常肝細胞よりも3倍以上の発現の上昇を示しており、肝癌において発現が増加する遺伝子として選択された。この条件に該当する遺伝子としては、C-Y79AA1000202、C-NT2RM4001880、C-MAMMA1001259、C-NT2RM4001204、および C-NT2RM2001855 が含まれる。

表2の選出法に「12A」と記されたものは、HCV陽性陽性患者由来の非癌（肝硬

変) 部の細胞において、正常肝細胞よりも3倍以上の発現の上昇を示しており、肝癌において発現が増加する遺伝子として選択された。この条件に該当する遺伝子としては、C-PLACE1010944、C-Y79AA1001077、C-NT2RP3003491、C-PLACE1002591、C-NT2RP3001969、C-OVARC1001791 が含まれる。

表2の選出法に「5B」と記されたものは、HBV陽性陽性患者由来の肝細胞癌部の細胞において、非癌(肝硬変)部の細胞よりも5倍以上の発現の上昇を示しており、肝癌において発現が増加する遺伝子として選択された。この条件に該当する遺伝子としては C-NT2RP2002549、C-NT2RP3003491、C-NT2RP3003302、C-MAMMA1000416 が含まれる。

表2の選出法に「12B」と記されたものは、HCV陽性陽性患者由来の肝細胞癌部の細胞において、非癌(肝硬変)部の細胞よりも5倍以上の発現の上昇を示しており、肝癌において発現が増加する遺伝子として選択された。この条件に該当する遺伝子としては C-OVARC1001916、C-VESEN1000122、C-NT2RM1000244、C-NT2RM4001880、C-MAMMA1001259、C-NT2RM4001203、C-NT2RP3003302、C-NT2RP3003101 が含まれる。

本発明のポリヌクレオチドとしては、本発明の蛋白質をコードしうるものであれば、その形態に特に制限はなく、cDNAの他、ゲノムDNA、化学合成DNAなども含まれる。また、本発明の蛋白質をコードしうる限り、遺伝暗号の縮重に基づく任意の塩基配列を有するポリヌクレオチドが含まれる。本発明の蛋白質をコードするポリヌクレオチドは、上記のように、表1に示した配列番号に記載のポリヌクレオチド配列もしくはその一部をプローブとしたハイブリダイゼーション法やこれらポリヌクレオチド配列の情報に基づき設計したプライマーを用いたPCR法等の常法により単離することができる。

肝癌から選択された本発明の遺伝子は、癌細胞または前癌状態の細胞で有意に発現が上昇していることから、この遺伝子を肝癌の予防や治療、あるいは癌の診断に用いることができる。既知の肝癌マーカーであるAFPやPIVKA IIと併用すれば、

より正確な肝癌の診断が可能となる。また、これらの遺伝子は、肝癌以外の癌においても、同様に予防や治療、あるいは診断を行うことができる可能性がある。

例えば、本発明の遺伝子がコードするタンパク質が、肝細胞癌の進展および/または転移に関与する場合には、転移先の組織において本タンパク質に結合するタンパク質（例えばリガンドなど）は、転移に対する予防や治療に利用することができると考えられる。後述するように、本発明の遺伝子がコードするタンパク質を利用してそのリガンドを単離することが可能となる。本発明の遺伝子がコードするタンパク質とそれに結合するタンパク質との結合を競合的に阻害する化合物は、肝細胞癌の進展、転移を予防するための医薬品候補化合物となる。

更に、本発明の遺伝子は肝癌以外の癌においても同様の役割を果たしている可能性が考えられ、肝癌と同様に、癌の予防や治療、あるいは悪性度の予測に用いることができる。例えば、配列番号：1（アミノ酸配列は配列番号：2）で示される配列を持つ遺伝子「MAMMA1000416」は、肝癌のみならず胃癌においても発現が有意に上昇することが判明した。このことから、本発明の遺伝子が、肝癌以外の固形癌においても発現が上昇している可能性が示唆される。

以上のように、本発明によって提供される塩基配列からなる遺伝子は、肝癌の発生に密接に関連していると言える。そのため、この遺伝子の発現や、この遺伝子によってコードされる蛋白質の作用を調節することによって、肝癌の診断や治療を達成できるものと考えられる。すなわち本発明は、本発明の遺伝子発現を調節することができる化合物と、そのスクリーニング方法に関する。

より具体的には、生体内における本発明の遺伝子の発現を阻害すれば、肝癌の発生、進行、および転移を効果的に抑制できる。あるいは、本発明の蛋白質の働きを阻害することによっても、肝癌の抑制が達成される。前記遺伝子の発現を阻害するには、アンチセンス核酸医薬や、あるいはその転写調節領域を明らかにした上でデコイ核酸によって発現を阻害することができる。蛋白質の働きそのものを阻害するには、この蛋白質に結合する化合物の投与によって活性部位の立体構



造に変化を与えたり、あるいは蛋白質とその標的化合物との結合を妨げることが有効である。

更に、本発明の蛋白質を利用して癌ワクチンを開発することもできる。すなわち本発明の遺伝子によってコードされる蛋白質やその断片に対する免疫応答を誘導することができれば、肝癌に対する免疫学的な排除機構を強めることができる。このような免疫応答は、生体内に本発明による蛋白質やその断片を生体内に投与することによって引き起こされる。生体内への蛋白質の投与は、蛋白質の投与や、それをコードする遺伝子の導入と発現によって達成できる。必要な遺伝子は、アデノウイルスベクターや、レトロウイルスベクターを用い、公知の方法に基づいて導入することができる。

本発明のポリヌクレオチドがコードする蛋白質は、組み換え蛋白質として、また天然の蛋白質として調製することが可能である。組み換え蛋白質は、例えば、後述するように本発明の蛋白質をコードするDNAを挿入したベクターを適当な宿主細胞に導入し、形質転換体内で発現した蛋白質を精製することにより調製することが可能である。また、インビトロトランスレーション（例えば、「On the fidelity of mRNA translation in the nuclease-treated rabbit reticulocyte lysate system. Dasso, M.C., Jackson, R.J. (1989) Nucleic Acids Res. 17: 3129-3144」参照）などにより本発明の蛋白質を調製することも可能である。一方、天然の蛋白質は、例えば、後述する本発明の蛋白質に対する抗体を結合したアフィニティーカラムを利用して調製することができる（Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 16.1-16.19）。アフィニティー精製に用いる抗体は、ポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよい。

また、本発明には、表1に示した配列番号に記載されたアミノ酸配列からなる蛋白質のみならず、これらの蛋白質と機能的に同等な蛋白質をコードするポリヌクレオチドが含まれる。ここで「機能的に同等」とは、対象となる蛋白質が、肝

癌の癌化または悪性化をもたらしていることを指し、このような場合、その蛋白質は本発明の蛋白質と機能的に同等であると言えることができる。

本発明において、ある遺伝子が癌化をもたらすことは、その遺伝子の形質転換による宿主細胞の癌化を観察することにより確認することができる。あるいは、悪性化をもたらすことは、転移能を持たない癌細胞株にその遺伝子の形質転換したときに、細胞が転移能を獲得することなどを指標として確認することができる。

これら本実施例において同定された蛋白質と機能的に同等な蛋白質は、当業者であれば、例えば、蛋白質中のアミノ酸配列に変異を導入する方法（例えば、部位特異的変異誘発法(Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 8.1-8.5)）を利用して調製することができる。また、このような蛋白質は、自然界におけるアミノ酸の変異により生じることもある。本発明には、このように本実施例において同定された蛋白質と同等の機能を有する限り、そのアミノ酸配列（表1の配列番号に記載）において1もしくは数個のアミノ酸が置換、欠失、挿入および／もしくは付加などにより異なる蛋白質も含まれる。

蛋白質におけるアミノ酸の変異数や変異部位は、その機能が保持される限り制限はない。変異数は、典型的には、全アミノ酸の10%以内であり、好ましくは全アミノ酸の5%以内であり、さらに好ましくは全アミノ酸の1%以内である。置換されるアミノ酸は、蛋白質の機能の保持の観点から、置換前のアミノ酸と似た性質を有するアミノ酸であることが好ましい。例えば、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Met、Phe、Trpは、共に非極性アミノ酸に分類されるため、互いに似た性質を有すると考えられる。また、非荷電性としては、Gly、Ser、Thr、Cys、Tyr、Asn、Glnが挙げられる。また、酸性アミノ酸としては、AspおよびGluが挙げられる。また、塩基性アミノ酸としては、Lys、Arg、Hisが挙げられる。

また、本実施例において同定された蛋白質と機能的に同等な蛋白質は、当業者に周知のハイブリダイゼーション技術あるいは遺伝子増幅技術を利用して単離す

ることも可能である。即ち、当業者であれば、ハイブリダイゼーション技術 (Current Protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 6.3-6.4) を用いて本実施例において同定されたポリヌクレオチドの塩基配列 (表 1) またはその一部をもとにこれと相同性の高いポリヌクレオチドを単離して、該ポリヌクレオチドから機能的に同等な蛋白質を得ることは、通常行いうることである。本発明には、本実施例において同定された蛋白質と同等の機能を有する限り、これら蛋白質をコードするポリヌクレオチドとハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされる蛋白質も含まれる。機能的に同等な蛋白質を単離する生物としては、例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、ウシ等の脊椎動物が挙げられるが、これらに制限されない。このような遺伝子は、その塩基配列において、高度な相同性を維持している。

機能的に同等な蛋白質をコードするポリヌクレオチドを単離するためのハイブリダイゼーションのストリンジェントな条件は、洗浄のための条件として、通常「1xSSC、0.1% SDS、37℃」程度であり、より厳しい条件としては「0.5xSSC、0.1% SDS、42℃」程度であり、さらに厳しい条件としては「0.1xSSC、0.1% SDS、65℃」程度であり、ハイブリダイゼーションの条件が厳しくなるほどプローブ配列と高い相同性を有するポリヌクレオチドの単離を期待しうる。但し、上記SSC、SDSおよび温度の条件の組み合わせは例示であり、当業者であれば、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーを決定する上記若しくは他の要素 (例えば、プローブ濃度、プローブの長さ、ハイブリダイゼーション反応時間など) を適宜組み合わせることにより、上記と同様のストリンジェンシーを実現することが可能である。

このようなハイブリダイゼーション技術を利用して単離される蛋白質は、表 1 に示した配列番号に記載の本発明の蛋白質と比較して、通常、そのアミノ酸配列において高い同一性を有する。高い同一性とは、少なくとも60%以上、好ましくは70%以上、さらに好ましくは80%以上 (例えば、90%以上) の配列の同一性を

指す。本発明におけるアミノ酸配列や塩基配列の同一性は、Karlin and Altschul によるアルゴリズムBLAST (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993) によって決定することができる。このアルゴリズムに基づいて、BLASTNやBLASTX と呼ばれるプログラムが開発されている(Altschul et al. J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990)。BLASTに基づいてBLASTNによって塩基配列を解析する場合には、パラメーターはたとえばscore = 100、wordlength = 12とする。また、BLASTに基づいてBLASTXによってアミノ酸配列を解析する場合には、パラメーターはたとえば score = 50、wordlength = 3とする。BLASTとGapped BLASTプログラムを用いる場合には、各プログラムのデフォルトパラメーターを用いる。これらの解析方法の具体的な手法は公知である(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。

また、遺伝子増幅技術(PCR) (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons Section 6.1-6.4) を用いて、本実施例において同定された塩基配列(表1)の一部をもとにプライマーを設計し、これら塩基配列またはその一部と相同性の高い塩基配列を含むポリヌクレオチド断片を単離して、これをもとに本実施例において同定された遺伝子によってコードされる蛋白質と機能的に同等な蛋白質を得ることも可能である。

また、機能的に同等な蛋白質をコードするポリヌクレオチドは、上記のようなハイブリダイゼーションやPCRを行う以外に、計算機上のホモロジー検索で単離することも可能である。本発明のタンパク質をコードするポリヌクレオチドとしては、表1に示した塩基配列を含む遺伝子に対して種間で保存されている相同遺伝子、あるいはこれらと相同ではないが類似遺伝子であって、表1に示した配列番号に記載の本発明の蛋白質に対して高い相同性を有するものであってもよい。

本発明は、また、本発明の蛋白質の部分ペプチドを提供する。部分ペプチドは、本発明の蛋白質に対する抗体を得るための免疫原として有用である。特に、他の蛋白質との相同性が低い、本発明の蛋白質に固有のアミノ酸配列を含む部分ペプチドは、本発明の蛋白質に対して特異性の高い抗体を与える免疫原として期待さ

れる。

本発明の部分ペプチドは、少なくとも7アミノ酸、好ましくは9アミノ酸以上、より好ましくは12アミノ酸以上、より好ましくは15アミノ酸以上のアミノ酸配列からなる。本発明の部分ペプチドは、例えば、遺伝子工学的手法、公知のペプチド合成法、あるいは本発明の蛋白質を適当なペプチダーゼで切断することによって製造する。

また本発明は、前記ポリヌクレオチドのいずれかを含有する発現ベクターを提供するものである。本発明のベクターとしては、挿入したポリヌクレオチドを安定に保持するものであれば特に制限されず、例えば 宿主に大腸菌を用いるのであれば、クローニング用ベクターとしてはpBluescriptベクター(Stratagene社製)などが好ましい。本発明のタンパク質を生産する目的においてベクターを用いる場合には、特に発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、試験管内、大腸菌内、培養細胞内、生物個体内でタンパク質を発現するベクターであれば特に制限されないが、例えば、試験管内発現であればpBESTベクター(プロメガ社製)、大腸菌であればpETベクター(Novagen社製)、培養細胞であればpME18S-FL3ベクター(GenBank Accession No. AB009864)、生物個体であればpME18Sベクター(Mol. Cell. Biol. 8:466~472(1988))などが好ましい。ベクターへの本発明のポリヌクレオチドの挿入は常法により制限酵素サイトを用いたりガーゼ反応により行うことができる(Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.4~11.11)。

さらに、本発明は、前記ポリヌクレオチド、あるいは前記いずれかの発現ベクターを保持する形質転換体、並びにその形質転換体を培養し、その培養物から本発明の蛋白質を単離することからなる、本発明の蛋白質の製造方法に関するものである。本発明のベクターが導入される宿主細胞としては特に制限はなく、目的に応じて種々の宿主細胞が用いられる。タンパク質を高発現させるための真核細胞としては、例えば、COS細胞、CHO細胞などを例示することができる。

宿主細胞へのベクター導入は、例えば、リン酸カルシウム沈殿法、電気パルス穿孔法（Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 9.1-9.9）、リポフェクタミン法（GIBCO-BRL社製）、マイクロインジェクション法などの方法で行うことが可能である。本発明は、上記の方法で製造された蛋白質、あるいはその部分ペプチドを提供するものである。

本発明の実施に必要な、DNAのクローニング、各プラスミドの構築、宿主のトランスフェクション、形質転換体の培養および培養物からの蛋白質の回収等の操作は、当業者既知の方法、あるいは文献記載の方法 [Molecular Cloning, T. Maniatis et al., CSH Laboratory (1983), DNA Cloning, DM. Glover, IRL PRESS (1985) 他] に準じて行なうことができる。

また、本発明の宿主細胞には、本発明の遺伝子の機能解析や、この遺伝子を利用したその機能阻害剤のスクリーニングのために用いる目的の細胞も含まれる。宿主細胞へのベクター導入は、例えば、リン酸カルシウム沈殿法、電気パルス穿孔法（Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 9.1-9.9）、リポフェクタミン法（GIBCO-BRL社製）、マイクロインジェクション法などの方法で行うことが可能である。形質転換体からの本発明の蛋白質の調製は、当業者に公知の蛋白質の分離・精製法を利用して行なうことができる。

本発明はまた、表1に示した配列番号に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを提供する。ここで「相補鎖」とは、A:T、G:Cの塩基対からなる2本鎖ポリヌクレオチドの一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも15個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは90%、さらに好ましくは95%以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。相同性を決定するためのアル

ゴリズムは本明細書に記載したものを使用すればよい。

このようなポリヌクレオチドは、本発明の蛋白質をコードするDNAやRNAを検出、単離するためのプローブとして、また、本発明のポリヌクレオチドを増幅するためのプライマーとして利用することが可能である。プライマーとして用いる場合には、通常、15bp～100bp、好ましくは15bp～35bpの鎖長を有するオリゴヌクレオチドが用いられる。また、プローブとして用いる場合には、本発明のポリヌクレオチドの少なくとも一部若しくは全部の配列を有し、少なくとも15bpの鎖長のポリヌクレオチドが用いられる。プライマーとして用いる場合、3'側の領域は相補的である必要があるが、5'側には制限酵素認識配列やタグなどを付加することができる。

本発明のポリヌクレオチドは、本発明の遺伝子の発現を検出、あるいは定量するために利用することができる。例えば、本発明のポリヌクレオチドをプローブやプライマーとして用いたノーザンハイブリダイゼーションやRT-PCRにより、発現レベルを検査したり、本発明のポリヌクレオチドをプライマーとして用いたポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によりゲノムDNA-PCRやRT-PCRにより本発明のDNAやその発現制御領域を増幅し、RFLP解析、SSCP、シーケンシング等の方法により、配列の異常を検査・診断することもできる。

また、「表1に示した配列番号に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むDNA」には、本発明の遺伝子の発現を抑制するためのアンチセンスDNAが含まれる。アンチセンスDNAは、アンチセンス効果を引き起こすために、少なくとも15bp以上、好ましくは100bp、さらに好ましくは500bp以上の鎖長を有し、通常、3000bp以内、好ましくは2000bp以内の鎖長を有する。

このようなアンチセンスDNAには、肝癌の遺伝子治療に応用することができる。該アンチセンスDNAは、表1に示した配列番号に記載のDNAの配列情報を基にホスホロチオエート法 (Stein, 1988 Physicochemical properties of

phosphorothioate oligodeoxynucleotides. Nucleic Acids Res 16, 3209-21 (1988)) などにより調製することが可能である。

本発明のポリヌクレオチドまたはアンチセンスDNAは、遺伝子治療に用いる場合には、例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクターなどのウイルスベクターやリポソームなどの非ウイルスベクターなどを利用して、ex vivo法やin vivo法などにより患者へ投与を行う。

本発明は、また、本発明の蛋白質に結合する抗体を提供する。本発明の抗体の形態には特に制限はなく、ポリクローナル抗体やモノクローナル抗体または抗原結合性を有するそれらの一部も含まれる。また、全てのクラスの抗体が含まれる。さらに、本発明の抗体には、ヒト化抗体などの特殊抗体も含まれる。

本発明の抗体は、ポリクローナル抗体の場合には、常法に従いアミノ酸配列に相当するオリゴペプチドを合成して家兎に免疫することにより得ることが可能であり (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.12~11.13)、一方、モノクローナル抗体の場合には、常法に従い大腸菌で発現し精製した蛋白質を用いてマウスを免疫し、脾臓細胞と骨髓腫細胞を細胞融合させたハイブリドーマ細胞の中から得ることができる (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.4~11.11)。

本発明の蛋白質に結合する抗体は、本発明の蛋白質の精製に加え、例えば、これら蛋白質の発現異常や構造異常の検査・診断に利用することも考えられる。具体的には、例えば組織、血液、または細胞などから蛋白質を抽出し、ウェスタンブロッティング、免疫沈降、ELISA等の方法による本発明の蛋白質の検出を通して、癌の同定、あるいはその悪性度を検査・診断することができる。

たとえば、組織における本発明のポリヌクレオチドや、蛋白質、あるいはそれらの断片の存在は、その組織が肝癌に由来するものであることを示している。あるいは、血液における本発明のポリヌクレオチドや、蛋白質、あるいはそれらの



断片の存在は、肝癌の指標とすることができる。本発明のポリヌクレオチドは、いずれも肝癌細胞で発現の増加が確認された遺伝子の塩基配列からなっている。したがって、本発明のポリヌクレオチドや蛋白質、あるいはそれらの断片を測定し、健常者の測定値と比較して増加している場合に、肝癌の存在が疑われる。肝癌の検出を可能とする本発明のポリヌクレオチドとしては、たとえばmRNAを挙げることができる。血液や細胞中のmRNAをRT-PCRなどの手法によって検出することにより、肝癌の指標とすることができる。あるいは本発明の蛋白質やその断片を、公知の免疫学的な手法によって検出することによって、肝癌の指標とすることができる。

本発明の蛋白質に結合する抗体は、肝癌の治療などの目的に利用することも考えられる。本発明の遺伝子によってコードされる蛋白質は、肝癌において高度に発現している。したがって、この蛋白質を認識する抗体は、肝癌の免疫学的な治療に有用である。あるいは、この蛋白質を標的とする抗体に抗癌剤を結合させることにより、肝癌のミサイル療法を実現できる。抗体を患者の治療目的で用いる場合には、ヒト抗体またはヒト化抗体が免疫原性の少ない点で好ましい。ヒト抗体は、免疫系をヒトのものと入れ換えたマウス（例えば、「Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice, Mendez, M. J. et al. (1997) Nat. Genet. 15:146-156」参照）に免疫することにより調製することができる。また、ヒト化抗体は、モノクローナル抗体の超可変領域を用いた遺伝子組み換えによって調製することができる (Methods in Enzymology 203, 99-121 (1991))。

あるいは本発明は、本発明の蛋白質の活性を調節する化合物のスクリーニング方法を提供する。本発明の遺伝子が肝癌に関連することから、当該遺伝子の産物の活性を抑制する化合物は肝癌やその悪性化を抑制する治療薬として有用である。このスクリーニング方法は、次の工程を含む。

(a) 肝癌細胞に候補化合物を接触させる工程、

(b) 表 1 に示す配列番号に記載の塩基配列からなる遺伝子の肝癌細胞における発現レベルを、対照と比較する工程、

(c) 遺伝子の発現レベルを低下させる候補化合物を選択する工程、

本発明のスクリーニングに用いる肝癌細胞は、患者から採取された肝癌組織や、肝癌細胞株を用いることができる。あるいは、本発明の遺伝子を人為的に導入した細胞をスクリーニングの材料に用いることもできる。本発明のスクリーニング方法においては表 1 に示す配列番号に記載の塩基配列からなる遺伝子の発現レベルを指標とする。本発明の遺伝子は、肝癌の癌化に関連していることから、スクリーニングの目的に応じて、細胞の種類や指標とすべき遺伝子を選択することができる。たとえば、癌化の調節を目的とする場合には、肝癌において高度な発現が観察された遺伝子を指標とすることができる。遺伝子の発現レベルは、ノーザンブロット法やRT-PCR法などの公知の方法に基づいて検出し、あるいは定量することができる。

スクリーニングに用いる被検試料としては、例えば、細胞抽出液、遺伝子ライブラリーの発現産物、合成低分子化合物、合成ペプチド、天然化合物などが挙げられるが、これらに制限されない。また、本発明のタンパク質との結合活性を指標とした上記のスクリーニングにより単離された化合物を被検試料として用いることも可能である。

このスクリーニングにより単離される化合物は、本発明の遺伝子の発現阻害剤の候補となる。これら化合物は、本発明の遺伝子が関連する肝癌の予防薬や治療薬への応用が考えられる。

本発明のスクリーニング方法により単離された化合物を医薬品として用いる場合には、単離された化合物自体を直接患者に投与する以外に、公知の製剤学的方法により製剤化して投与を行うことも可能である。例えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤などと適宜組み合わせる製剤化して投与することが考えられる。患者への投与は、

例えば、動脈内注射、静脈内注射、皮下注射など当業者に公知の方法により行う。投与量は、患者の体重や年齢、投与方法などにより変動するが、当業者であれば適当な投与量を適宜選択することが可能である。また、該化合物がDNAによりコードされうるものであれば、該DNAを遺伝子治療用ベクターに組み込み、遺伝子治療を行うことも考えられる。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

次に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### 実施例 1. ディファレンシャル解析による発現レベルの比較

以下の細胞について発現レベルを解析し、正常部と非癌部（肝硬変）、または非癌部（肝硬変組織）と癌部の間で相互に比較して、発現レベルが有意に変化している遺伝子とハイブリダイズするプローブを選択した。非癌部はともに前癌状態と言われる肝硬変組織を採取した。

B型肝炎ウイルス（HBV）陽性の患者（検体番号#5）で癌部vs非癌部（肝硬変）

C型肝炎ウイルス（HCV）陽性の患者（検体番号#12）で癌部vs非癌部（肝硬変）

正常肝

以下のRNAの抽出と標識、そしてアレイとのハイブリダイズは、原則としてAffymetrix社の指示書に従って行った。

臨床検体から、オリゴ（dT）セルローススピンカラム法（QuickPrep mRNA Purification kit, Pharmacia）によりPoly(A)<sup>+</sup>RNAを調製した。Poly(A)<sup>+</sup>RNA 1  $\mu$ gを用いてT7付加オリゴ(dT) 24をプライマーとして逆転写酵素（Superscript RT II, BRL）により1本鎖cDNAを合成し、さらにE. coli DNAリガーゼとE. coli DNAポリメラーゼを用いて2本鎖cDNAを合成した。合成したcDNAを定法に従いフェノール・クロロフォルム抽出した。この2本鎖cDNAを鋳型としてT7 RNAポリメラー

ぜによってcRNAを合成した。合成には、MEGAscript T7 kit (Ambion製) を用いた。このとき、標識ヌクレオチドとしてBiotin-11-CTPおよびBiotin-16-UTPを加え、cRNAを標識した。合成したcRNAをRNeasy Mini Kit (QUIAGEN製) によって回収し、SPIN-100 Columns (CLONETECH製) で精製した。精製cRNAは、加熱によって断片化後、cDNAオリゴヌクレオチドアレイ (Affymetrix社) とのハイブリダイゼーションに用いた。cRNAの断片化は、cRNA 20  $\mu$ gを含むRNaseフリーの精製水 32  $\mu$ L に対して、以下の断片化緩衝液を 8  $\mu$ L 加え (cRNA最終濃度 0.5  $\mu$ g/ $\mu$ L)、94℃で 35 分間処理することによって行った。この加熱処理により、cRNAはおおよそ 35-200bpの大きさに断片化される。

5 × 断片化緩衝液

4. 0 mL 1 M トリス-酢酸緩衝液 (pH 8.1)

0.64 g 酢酸マグネシウム

0.98 g 酢酸カルシウム

DEPC処理したH<sub>2</sub>Oで 20 mLにする。

断片化したcRNAサンプルは、以下の組成からなるハイブリダイゼーションカクテルとし、一端 99℃で 5 分間処理し、次いで 45℃のヒートブロック上に 5 分間置いた。その 200  $\mu$ L をアレイに加えて 45℃で 16 時間ハイブリダイズさせた。ハイブリダイズに用いた 5 枚のアレイ、すなわち HuGeneFL (旧称 Hu6800) には約 6500 種類の、そして Hu35K A、B、C、および D 上には、合わせておおよそ 35000 種類の遺伝子あるいは EST に由来する塩基配列を持ったオリゴヌクレオチドが合成されている。なおハイブリダイゼーション以降の洗浄から蛍光染色にいたる工程には、GeneChip Fluidics Station 400 (Affymetrix社製) を用いた。

ハイブリダイゼーションカクテル：

断片化cRNA 15  $\mu$ g

コントロールオリゴヌクレオチド B2 (5nM) 3  $\mu$ L

100 × コントロールcRNAカクテル 各 3  $\mu$ L

サケ精子DNA(10mg/mL) 3  $\mu$ L

アセチル化BSA(50mg/mL) 3  $\mu$ L

2×MESハイブリダイゼーション緩衝液 150  $\mu$ L

total 300  $\mu$ Lに調整

ハイブリダイゼーション終了後、アレイからハイブリダイゼーションカクテルを除いて、250  $\mu$ Lの洗浄液を加えた。非特異的なシグナルを洗浄除去した後、フィコエリスリニンーストレプトアビジン(streptavidin phycoerythrin; SAPE)を結合させた。さらにアビジンに対する抗体、そして再びフィコエリスリニンーストレプトアビジンを用いて蛍光を増強した。洗浄液と蛍光染色に用いた反応液の組成は次のとおりである。

洗浄液：

83.3 mL 12×MESストック緩衝液

5.2 mL 5M NaCl

1.0 mL 10% Tween20

910.5 mL H<sub>2</sub>O

蛍光染色用反応液：

300  $\mu$ L 2×染色緩衝液

270  $\mu$ L H<sub>2</sub>O

24  $\mu$ L 50 mg/mLアセチル化BSA

6  $\mu$ L 1 mg/mL フィコエリスリニンーストレプトアビジン

蛍光増強用抗ストレプトアビジン抗体(600  $\mu$ L中)：

300  $\mu$ L 2×染色緩衝液

24  $\mu$ L 50 mg/mLアセチル化BSA

6.0  $\mu$ L 10 mg/mL正常ヤギIgG

3.6  $\mu$ L 0.5 mg/mLビオチン化抗体

266.4  $\mu$ L H<sub>2</sub>O

蛍光増強用フィコエリスリンストレプトアビジン（1200  $\mu$ L中）：

600  $\mu$ L 2×染色緩衝液

48  $\mu$ L 50 mg/mL アセチル化BSA

12  $\mu$ L 1 mg/mL フィコエリスリンストレプトアビジン

540  $\mu$ L H<sub>2</sub>O

蛍光染色した各アレイの蛍光強度を、共焦点レーザー装置（HP Genearrayスキャナー）により測定した。5つのアレイ上の遺伝子あるいはESTについて、癌組織および非癌組織（肝硬変）由来のRNAの間で蛍光強度すなわち遺伝子発現強度を比較し、有意な増加あるいは減少が確認されたものを選んだ（表2）。

蛍光染色した各アレイの蛍光強度を、共焦点レーザー装置（HP Genearrayスキャナー）により測定した。5つのアレイ上の遺伝子あるいはESTについて、非癌組織（肝硬変）および正常組織、あるいは癌組織および非癌組織（肝硬変）由来のRNAの間で蛍光強度（average difference）すなわち遺伝子発現強度を比較し、その比（fold change）を算出した。そして、非癌組織（肝硬変）と正常組織との間では3倍以上、また、癌組織と非癌組織（肝硬変）との間では5倍以上の増加あるいは減少が確認されたものを選択した。また、非癌組織（肝硬変）に比べ、癌組織で約4.8倍の発現の上昇を示した1つの遺伝子も選択した（表2）。

表 2. 選択された遺伝子の発現プロフィール

chip set	選出法	前	後	fold	description
AA132874	12B	-222	52	~12.8	C-OVARC1001916
AA136332	12B	-32	139	~10.0	C-VESEN1000122
AA280016	5B	-19	161	~5.9	C-NT2RP2002549
AA291528	12A	-6	219	~7.0	C-PLACE1010944
AA402727	5A	420	1475	3.3	C-Y79AA1000202
AA449073	12B	-137	355	~17.2	C-NT2RM1000244
AA488191	12A	61	281	4.6	C-Y79AA1001077
AA490142	5A 12B				C-NT2RM4001880 C-MAMMA1001259
	5A	-69	518	~12.1	
	12B	-15	143	~7.8	
F03200	5B 12A				C-NT2RP3003491
	5B	127	896	6.4	
	12A	27	178	~3.1	
N23801	12B	14	179	~8.1	C-NT2RM4001203
N73778	12A	76	365	~4.0	C-PLACE1002591
T03749	5A	-31	192	~3.3	C-NT2RM4001204
T24034	5A	556	1682	3.2	C-NT2RM2001855
W02695	5B 12B				C-NT2RP3003302
	5B	50	729	~7.7	
	12B	66	631	9.6	
W79496	12B	-65	33	~5.2	C-NT2RP3003101
W96420	12A	-14	218	~3.1	C-NT2RP3001969
Z41584	12A	6	121	~3.0	C-OVARC1001791
AA402823	5B	55	569	~4.8	C-MAMMA1000416

表中、選出法に「5」と記されているものはHBV陽性患者の肝細胞を用いた発現解析で同定された遺伝子を示しており、「3」と記されているものはHCV陽性患者の肝細胞を用いた発現解析で同定された遺伝子を示している。また、「A」と記されているものは肝細胞癌患者の非癌部（肝硬変）細胞での発現が、正常肝細胞の発現に比べ3倍以上であったことを示し、「B」と記されているものは、肝細胞癌患者の癌部の細胞での発現が、同じ患者の非癌部（肝硬変）細胞での発現に比べ5倍以上（但しMAMMA1000416に関しては4.8倍）であったことを示している。「前」は基準とした対照試料の発現量（average difference）を、「後」は比較先の癌組織または非癌（肝硬変）組織での発現量（average difference）を示す。比（fold change）を「fold」の欄に示した。

この実験とは別に、胃癌においても同様の実験を試みた。すなわち、胃癌組織（試料番号#13）と、同じ患者に由来する正常胃粘膜（試料番号#12）、これとは別の正常胃粘膜の手術試料（試料番号#3）を用いて上記と同様のディファレンシャル解析による発現レベルの比較を行ったところ、上記 MAMMA1000416 の発現（average difference）は、正常組織#3においては「-9」、正常組織#12においては「1」、胃癌組織である#13においては「91」であった。すなわち、正常組織#3との比（fold change）は  $\sim 4.5$ 、正常組織#3との比は  $\sim 7.2$  となり、MAMMA1000416 の発現は胃癌においても上昇することが判明した。

## 2. 全長cDNAデータベース

ヒト胎児精巣由来のテラトカルシノーマ細胞でレチノイン酸処理により神経細胞に分化可能なNT-2神経前駆細胞（Stratagene社より購入）を、添付のマニュアルにしたがって次のように処理したものをを用いた。

- (1) NT-2細胞をレチノイン酸で誘導しないで培養（NT2RM1, NT2RM2, NT2RM4）
- (2) NT-2細胞を培養後、レチノイン酸を添加して誘導後、2週間培養（NT2RP2,



NT2RP3)。

また、ヒトretinoblastoma培養細胞Y79 (ATCC HTB-18) (Y79AA1) をATCCカタログ(<http://www.atcc.org/>)記載の培養条件で培養した。培養細胞を集めて、文献(J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press 1989) 記載の方法によりmRNAを抽出した。さらに、オリゴdTセルロースでpoly(A)<sup>+</sup> RNAを精製した。

同様に、ヒト胎盤組織 (PLACE1)、ヒト卵巣癌組織 (OVARC1)、ヒト乳腺組織 (MAMMA1)、ヒト血管内皮組織のプライマリー培養細胞 (VESEN1) より、文献 (J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press, 1989) 記載の方法によりmRNAを抽出した。さらに、オリゴdTセルロースでpoly(A)<sup>+</sup> RNAを精製した。

それぞれのpoly(A)<sup>+</sup>RNAよりオリゴキャプ法 [M. Maruyama and S. Sugano, Gene, 138: 171-174 (1994)]によりcDNAライブラリーを作成した。Oligo-cap linker (agcaucgagu cgccuuguu ggccuacugg/配列番号: 37) およびOligo dT primer (gcggtgaag acggcctatg tggccttttt tttttttttt tt/配列番号: 38) を用いて文献 [鈴木・菅野, 蛋白質 核酸 酵素, 41: 197-201 (1996)、Y. Suzuki et al., Gene, 200: 149-156 (1997)]に書いてあるようにBAP (Bacterial Alkaline Phosphatase) 処理、TAP (Tobacco Acid Phosphatase) 処理、RNAライゲーション、第一鎖cDNAの合成とRNAの除去を行った。次いで、5' (agcatcgagt cggccttggt g/配列番号: 39) と3' (gcggtgaag acggcctatg t/配列番号: 40) のPCRプライマーを用いPCR (polymerase chain reaction)により2本鎖cDNAに変換し、SfiI 切断した。次いで、DraIIIで切断したベクターpUC19FL3 (NT2RM1) またはpME18SFL3 (GenBank AB009864, Expression vector) (NT2RM2, NT2RM4, NT2RP2, NT2RP3, Y79AA1, PLACE1, OVARC1, MAMMA1, VESEN1) にcDNAの方向性を決めてクローニングし、cDNAライブラリーを作成した。これらより得たクローンのプラスミドDNA について、cDNAの5' 端または3' 端の塩基配列をDNAシーケンシング試薬 (Dye

Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit, dRhodamine Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction KitまたはBigDye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit, PE Biosystems社製)を用い、マニュアルに従ってシーケンシング反応後、DNAシーケンサー (ABI PRISM 377, PE Biosystems社製) でDNA塩基配列を解析した。得られたデータをデータベース化した。

NT2RM1以外のオリゴキャップ高全長率cDNAライブラリーは、真核細胞での発現が可能な発現ベクターpME18SFL3を用いて作製した。pME18SFL3にはクローニング部位の上流にSR $\alpha$ プロモーターとSV40 small tイントロンが組み込まれており、またその下流にはSV40ポリA付加シグナル配列が挿入されている。pME18SFL3のクローン化部位は非対称性のDraIIIサイトとなっており、cDNA断片の末端にはこれと相補的なSfiI部位を付加しているので、クローン化したcDNA断片はSR $\alpha$ プロモーターの下流に一方方向性に挿入される。したがって、全長cDNAを含むクローンでは、得られたプラスミドをそのままCOS細胞に導入することにより、一過的に遺伝子を発現させることが可能である。すなわち、非常に容易に、遺伝子産物である蛋白質として、あるいはそれらの生物学的活性として実験的に解析することが可能となっている。

決定された5'側の塩基配列に基づいて、各クローンの全長性を評価した。全長性は、ATGprやESTiMateFLによる解析結果等を利用して評価した。ATGprは、ATGコドンの周辺の配列の特徴から翻訳開始コドンであるかどうかを予測するためにヘリックス研究所のA. A. Salamov, T. Nishikawa, M. B. Swindellsにより開発されたプログラムである。またESTiMateFLは、公共データベース中のESTの5'-末端配列や3'-末端配列との比較による全長cDNAの可能性の高いクローンを選択するヘリックス研究所の西川・太田らにより開発された方法である。

全長性の評価によって全長である可能性が高いクローンを選択した。更にその中から、5'側と3'側の塩基配列について公共データベースを検索し、新規であると判断されるクローンを選抜した。

選抜したクローンについて各々全長cDNAの塩基配列を決定した。塩基配列は主に、カスタム合成DNAプライマーを用いたダイデオキシターミネーター法によるプライマーウォーキング（カスタム合成DNAプライマーを用い、PE Biosystem社製のDNAシーケンシング試薬でマニュアルに従ってシーケンシング反応後、同社製のシーケンサーでDNA塩基配列を解析）によって決定した。一部のクローンについては同様の方法でLicor 社製DNAシーケンサーを用いて塩基配列を決定した。全長塩基配列は上記方法により決定された部分塩基配列を完全にオーバーラップさせ最終的に確定した。次に、決定された全長塩基配列から、推定アミノ酸配列を求めた。こうして明らかにされた全長塩基配列と推定アミノ酸配列をデータベース化し、全長cDNAデータベースとした。

### 3. DD法で選択した塩基配列との照合

2の全長cDNAデータベースに対して、1で選択した19クロンの配列は、公知の塩基配列に同一のものがなく（すなわち新規）、しかも全長cDNAクローンと判定されたcDNAクローンと同一の塩基配列からなっていることが判明した。塩基配列が一致した全長cDNAクロンの塩基配列と対応するアミノ酸配列の配列番号を表1に示した。

最終的に、HBV陽性陽性患者由来の非癌（肝硬変）部の細胞において、正常肝細胞よりも3倍以上の発現の上昇を示す遺伝子として、表2の選出法に「5A」と記載された配列で示される遺伝子が選択された。これらの遺伝子は、以下のものが含まれる：C-Y79AA1000202、C-NT2RM4001880、C-MAMMA1001259、C-NT2RM4001204、および C-NT2RM2001855。

また、HCV陽性陽性患者由来の非癌（肝硬変）部の細胞において、正常肝細胞よりも3倍以上の発現の上昇を示す遺伝子として、表2の選出法に「12A」と記載された配列で示される遺伝子が選択された。これらの遺伝子は以下のものが含まれる：C-PLACE1010944、C-Y79AA1001077、C-NT2RP3003491、C-PLACE1002591、C-

NT2RP3001969、C-OVARC1001791。

また、HBV陽性陽性患者由来の肝細胞癌部の細胞において、非癌（肝硬変）部の細胞よりも5倍以上（但しMAMMA1000416に関しては4.8倍）の発現の上昇を示す遺伝子として表2の選出法に「5B」と記載された配列で示される遺伝子が選択された。これらの遺伝子は以下のものが含まれる：C-NT2RP2002549、C-NT2RP3003491、C-NT2RP3003302、C-MAMMA1000416。

更に、HCV陽性陽性患者由来の肝細胞癌部の細胞において、非癌（肝硬変）部の細胞よりも5倍以上の発現の上昇を示す遺伝子として、表2の選出法に「12B」と記載された配列で示される遺伝子が選択された。これらの遺伝子は以下のものが含まれる：C-OVARC1001916、C-VESEN1000122、C-NT2RM1000244、C-NT2RM4001880、C-MAMMA1001259、C-NT2RM4001203、C-NT2RP3003302、C-NT2RP3003101。

#### 4. 選択されたクローンの特性

これらのクローンについてATGprによる全長性の評価結果を以下に示す。ATGprは、ATGコドンの周辺の配列の特徴から翻訳開始コドンであるかどうかを予測するためにヘリックス研究所のA. A. Salamov, T. Nishikawa, M. B. Swindellsにより開発されたプログラムである [A. A. Salamov, T. Nishikawa, M. B. Swindells, Bioinformatics, 14: 384-390 (1998); <http://www.hri.co.jp/atgpr/>]。結果は、そのATGが真の開始コドンである期待値（以下ATGpr1と記載することもある）で表した（0.05-0.92）。

MAMMA1000416 0.89

MAMMA1001259 0.91

NT2RM1000244 0.31

NT2RM2001855 0.92

NT2RM4001203 0.60

NT2RM4001204 0.89

NT2RM4001880	0.43
NT2RP2002549	0.75
NT2RP3001969	0.54
NT2RP3003101	0.41
NT2RP3003302	0.32
NT2RP3003491	0.37
OVARC1001791	0.74
OVARC1001916	0.82
PLACE1010944	0.61
VESEN1000122	0.36
Y79AA1000202	0.45
Y79AA1001077	0.78
PLACE1002591	0.28

次にこれらのクローンの全長塩基配列から推定されたアミノ酸配列に対して、アミノ末端のシグナル配列の有無と膜貫通領域の有無を予測、さらに蛋白質の機能ドメイン(モチーフ)検索を行った。アミノ末端のシグナル配列についてはPSORT [K. Nakai & M. Kanehisa, Genomics, 14: 897-911 (1992)] を、膜貫通領域についてはSOSUI [T. Hirokawa et.al. Bioinformatics, 14: 378-379 (1998)] (三井情報開発株式会社販売)を用いて解析を行った。機能ドメインの検索についてはPfam (<http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam/index.shtml>) を用いた。PSORTやSOSUIにより、アミノ末端のシグナル配列や膜貫通領域が予測されたアミノ酸配列は分泌、膜蛋白質であると予測された。また、Pfamによる機能ドメイン検索において、ある機能ドメインにヒットしたアミノ酸配列はヒットデータをもとに、例えばPROSITE(<http://www.expasy.ch/cgi-bin/prosite-list.pl>)にある機能カテゴリー分類を参照にしてその蛋白質の機能予測することができる。また、PROSITEでの機能ドメインの検索も可能である。

その結果、MAMMA1000416, NT2RP3003101, および NT2RP3003302 は、SOSUIにより推定アミノ酸配列に膜貫通領域が検出された。

各クローンの全長塩基配列および推定アミノ酸配列に基づく公知の遺伝子データベースに対する相同性検索結果を以下に示す。各データは、配列名、最も類似性が高かったヒットデータのDefinition、P値、比較配列の長さ、相同性、ヒットデータのAccession No. の順に//で区切って記載した。ここでP値とは、配列間の類似性を統計的に起こりうる確率を考慮してスコアで示したもので、一般に値が小さいと類似性が高い(Altschul, S.F., Gish, W., Miller, W., Myers, E.W. & Lipman, D.J. (1990) "Basic local alignment search tool." J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W. & States, D.J. (1993) "Identification of protein coding regions by database similarity search." Nature Genet. 3:266-272)。

C-MAMMA1000416//HYPOTHETICAL 32.0 KD PROTEIN C09F5.2 IN CHROMOSOME  
III.//2.00E-30//119aa//53%/Q09232

C-MAMMA1001259//Mus musculus F-box protein FBX18 mRNA, partial  
cds.//2.30E-271//1414bp//89%/AF184275

C-NT2RM1000244//Homo sapiens TRAF4 associated factor 1 mRNA, partial  
cds.//2.00E-126//592bp//99%/U81002

C-NT2RM4001203//Homo sapiens rab3-GAP regulatory domain mRNA, complete  
cds.//0//2310bp//99%/AF004828

C-NT2RM4001203//Homo sapiens mRNA for KIAA0839 protein, partial  
cds."//0//3047bp//99%/AB020646

C-NT2RM4001204//Homo sapiens mRNA for KIAA1089 protein, partial  
cds."//0//2349bp//99%/AB029012

C-NT2RM4001880//PUTATIVE DNA HELICASE II HOMOLOG (EC 3.6.1.-).//5.90E-  
09//268aa//26%/P47486

C-NT2RP3001969//TRICHOHYALIN.//2.70E-11//442aa//23%/P37709

C-NT2RP3003101//Mouse mRNA for tetracycline transporter-like protein, complete cds.//3.60E-83//807bp//72%/D88315

C-NT2RP3003491//Drosophila melanogaster Pelle associated protein Pellino (Pli) mRNA, complete cds.//5.60E-36//842bp//62%/AF091624

C-PLACE1002591//CORONIN-LIKE PROTEIN P57.//4.40E-70//208aa//66%/P31146

## 5. 高密度DNAフィルターを用いた、ハイブリダイゼーションによる遺伝子発現解析

ナイロン膜スポット用のDNAは以下のように調製した。すなわち、プラスミドを保持した大腸菌を96穴プレートの各ウェルに培養し（LB培地で37度、16時間）、その培養液の一部を、96穴プレートの10 $\mu$ lずつ分注した滅菌水中に懸濁し、100度で10分間処理した後、PCR反応のサンプルとして使用した。PCRはTaKaRa PCR Amplification Kit（宝社製）を用い、プロトコールに従って1反応 20 $\mu$ lの反応溶液で行った。プラスミドのインサートcDNAを増幅するために、プライマーはシーケンシング用のプライマーME761FW（5' tacggaagtgttacttctgc3' /配列番号：41）とME1250RV（5' tgtgggagggttttttctcta3' /配列番号：42）のペア、またはM13M4（5' gttttcccagtcacgac3' /配列番号：43）とM13RV（5' caggaaacagctatgac3' /配列番号：44）のペアを使用した。PCR反応は、GeneAmp System9600（PEバイオシステムズ社製）で、95度5分間処理後、95度10秒、68度1分間で10サイクルし、さらに98度20秒間、60度3分間で20サイクル行い、72度10分間で行った。PCR反応後、2 $\mu$ lの反応液を1%アガロースゲル電気泳動して、臭化エチジウムでDNAを染色し、増幅したcDNAを確認した。増幅できなかったものは、そのcDNAインサートをもつプラスミドを、アルカリ抽出法（J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989）で調製した。

DNAアレイの作製は以下のように行った。384穴プレートの各ウェルにDNAを分注

した。ナイロン膜（ベーリンガー社製）へのDNAのスポッティングは、Biomek2000 ラボラトリーオートメーションシステム（ベックマンコールター社製）の384ピン ツールを用いて行った。すなわち、DNAの入った384穴プレートセットした。そのDNA溶液に、ピンツールの384個の独立した針を同時に浸漬し、DNAを針にまぶした。その針を静かにナイロン膜に押し当てることによって、針に付着したDNAをナイロン膜にスポッティングした。スポットしたDNAの変性および、ナイロン膜への固定は定法（J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989）に従って行った。

ハイブリダイゼーションのプロープとしては、ラジオアイソトープでラベリングした1st strand cDNAを使用した。1st strand cDNAの合成はThermoscript<sup>(TM)</sup> RT-PCR System（GIBCO社製）を用いて行った。すなわち、ヒトの各組織由来mRNA（Clontech社製）の1.5  $\mu$ gと、1  $\mu$ l 50  $\mu$ M Oligo (dT)20を用いて、50  $\mu$ Ci [ $\alpha$  <sup>32</sup>P]dATPを添加して付属のプロトコールに従って1st strand cDNAを合成した。プロープの精製は、ProbeQuant<sup>(TM)</sup> G-50 micro column（アマシャムファルマシアバイオテック社製）を用いて付属のプロトコールに従って行った。次に、2 units E. coli RNase Hを添加して、室温で10分間インキュベートし、さらに100  $\mu$ gヒト COT-1 DNA（GIBCO社製）を添加して、97度で10分間インキュベート後、氷上に静置してハイブリダイゼーション用のプロープとした。

ラジオアイソトープラベルしたプロープの、DNAアレイへのハイブリダイゼーションは、定法（J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989）に従って行った。洗浄は、ナイロン膜を洗浄液1（2X SSC, 1% SDS）中で、室温（約26度）で20分間のインキュベートを3回洗浄した後、洗浄液2（0.1X SSC, 1% SDS）中で、65度で20分間の洗浄を3回行った。オートラジオグラムは、BAS2000（富士写真フイルム社製）のイメージプレートを用いて取得した。すなわち、ハ



ハイブリダイゼーションしたナイロン膜をサランラップに包み、イメージプレートの感光面に密着させて、ラジオアイソトープ感光用のカセットに入れて、暗所で4時間静置した。イメージプレートに記録したラジオアイソトープ活性は、BAS2000を用いて解析し、オートラジオグラムの画像ファイルとして電子的に変換して記録した。各DNAスポットのシグナル強度の解析は、Visage High Density Grid Analysis Systems (ジェノミックソリューションズ社製)を用いて行い、シグナル強度を数値データ化した。データはDuplicateで取得し、その再現性は2つのDNAフィルターを1つのプローブでハイブリダイゼーションして、両フィルターで対応するスポットのシグナル強度を比較した。全スポットの95%が、相当するスポットに対して2倍以内のシグナル値であり、相関係数は $r=0.97$ である。データの再現性は十分といえる。

遺伝子発現解析の検出感度は、ナイロン膜にスポットしたDNAに相補的なプローブを作製し、ハイブリダイゼーションにおける、プローブ濃度依存的なスポットのシグナル強度の増加を検討して見積もった。DNAとしては、PLACE1008092

(GenBank Accession No. AF107253と同一)を使用した。前述の方法でPLACE1008092のDNAアレイを作製した。プローブとしては、PLACE1008092のmRNAをin vitro合成し、このRNAを鋳型として、前述のプローブ作製法と同様にして、ラジオアイソトープでラベリングした1st strand cDNAを合成して使用した。PLACE1008092のmRNAをin vitro合成するために、pBluescript SK(-)のT7プロモーター側にPLACE1008092の5'末端が結合されるように組み替えたプラスミドを造成した。すなわち、pME18SFL3の制限酵素DraIII認識部位に組み込まれたPLACE1008092を、制限酵素XhoIで切断してPLACE1008092を切り出した。次にXhoIで切断してあるpBluescript SK(-)と、切り出したPLACE1008092をDNA ligation kit ver.2 (宝社製)を用いてライゲーションした。pBluescript SK(-)に組み替えたPLACE1008092のmRNAのin vitro合成は、Ampliscribe<sup>TM</sup> T7 high yield transcription kit (Epicentre technologies社製)を用いて行った。ハイブリダイゼーションおよ

び各DNAスポットのシグナル値の解析は、前述の方法と同様に行った。プローブ濃度が $1 \times 10^7 \mu\text{g/ml}$ 以下では、プローブ濃度に比例したシグナル増加が無いことから、この濃度域でのシグナルの比較は困難と考えられ、シグナル強度が40以下のスポットは一様に低レベルのシグナルとした。 $1 \times 10^7 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ の範囲でプローブ濃度依存的なシグナル値の増加があり、検出感度としてはサンプルあたり発現量比が1:100,000のmRNAの検出感度である。

ヒト正常組織 (heart, lung, pituitary gland, thymus, brain, kidney, liver, spleen) における、各cDNAの発現量を0~10,000の数値で示した。その結果、少なくとも1つの組織で発現の認められる遺伝子は以下のクローンである。

MAMMA1000416, , MAMMA1001259, NT2RM4001204, NT2RM4001880, NT2RP2002549, NT2RP3003101, NT2RP3003302, OVARC1001791, OVARC1001916, PLACE1010944, VESEN1000122, Y79AA1000202, Y79AA1001077

またこれら全ての組織で発現の認められる遺伝子は以下のクローンである。

MAMMA1000416, Y79AA1000202, Y79AA1001077

またこれらどの組織でも発現の低い遺伝子は以下のクローンである。

NT2RM1000244, NT2RM2001855, NT2RM4001203, NT2RP3001969, NT2RP3003491, PLACE1002591

これらのデータを統計解析することによって、発現に特徴のある遺伝子を選別した。発現量が各組織間において大きく変動する遺伝子を選別する例を示す。

発現の変動の比較的少ないOVARC1000037 {heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP)} の発現に比べて、発現量が各組織間で大きく変動する遺伝子は、以下のように決定した。すなわちOVARC1000037の各組織でのシグナル強度の偏差平方和を求め、自由度7で除して分散 $S_a^2$ を決定した。次に比較する遺伝子の各組織でのシグナル強度の偏差平方和を求め、自由度7で除してその分散 $S_b^2$ を決定した。分散比 $F = S_b^2 / S_a^2$ として、F分布の有意水準5%以上の遺伝子を抽出した。その結果、MAMMA1000416 が抽出された。このように多数の遺伝子の発現を

比較し統計解析することによって、ある遺伝子の発現の特徴を示した。

## 6. 疾患関連遺伝子の解析

非酵素的蛋白糖化反応は各種糖尿病慢性合併症の原因とされている。したがって糖化蛋白質特異的に発現の上昇または減少する遺伝子は、糖化蛋白質による糖尿病合併症に関する遺伝子である。血液中に存在する糖化蛋白によって影響を受けるのは、血管壁の細胞である。非酵素的タンパク質糖化反応物には、軽度の糖化タンパク質であるアマドリ化合物 (glycated protein) と、重度の糖化タンパク質である終末糖化物質 (advanced glycosylation endproduct) がある。そこで内皮細胞において、これらタンパク質特異的に発現の変化する遺伝子を探索した。内皮細胞を糖化蛋白質存在下または非存在下で培養してmRNAを抽出し、ラジオアイソトープでラベルした1st strand cDNAプローブを用いて、前記のDNAアレイとハイブリダイゼーションして、各スポットのシグナルをBAS2000で検出して ArrayGauge (富士写真フイルム社製) で解析した。

終末糖化物質ウシ血清アルブミンの調製は、ウシ血清アルブミン (sigma社製) を50mM Glucoseのリン酸バッファー中で37度、8週間インキュベートして褐色化したBSAを、リン酸バッファーに対して透析して行った。

正常ヒト肺動脈内皮細胞 (Cell Applications社製) は、組織培養用のディッシュ (Farcon社製) を用いて、endothelial cell growth medium (Cell Applications社製) 中で、インキュベーター (37度、5% CO<sub>2</sub>、加湿) に入れ、培養した。細胞がディッシュにコンフルエントになったところで、ウシ血清アルブミン (sigma社製)、糖化ウシ血清アルブミン (sigma社製) または終末糖化物質血清アルブミンを250 µg/ml添加して33時間インキュベートした。細胞からのmRNAの抽出は、FastTrack<sup>TM</sup> 2.0 kit (Invitrogen社製) を用いて行った。ハイブリダイゼーション用のプローブのラベリングは、このmRNAを用いて、前記の方法で同様にして行った。

ウシ血清アルブミン、糖化ウシ血清アルブミンまたは終末糖化物質ウシ血清アルブミンを含有する培地で培養したヒト肺動脈内皮細胞の、各cDNAの発現を測定した結果、内皮細胞で発現の認められる遺伝子は以下のクローンである。

MAMMA1000416, MAMMA1001259, NT2RM4001203, NT2RM4001880, NT2RP2002549, NT2RP3003101, VESEN1000122, Y79AA1000202, Y79AA1001077

## 7. リウマチ関連遺伝子の解析

慢性関節リュウマチの成因には、関節腔の内面を覆っている滑膜細胞の増殖や、関節滑膜組織に浸潤した白血球が産生するサイトカインの作用による炎症反応が関係していると考えられている（リュウマチ情報センター、<http://www.rheuma-net.or.jp/>）。最近の研究によれば、tissue necrosis factor (TNF) -alphaが関与することがわかっている（Current opinion in immunology 1999, 11:657-662）。TNFが滑膜細胞に作用して発現変化する遺伝子は、リュウマチに関すると考えられる。

初代培養滑膜細胞をTNF-alpha存在下で培養して発現変化する遺伝子を探索した。初代培養平滑筋細胞（Cell Applications社製）は、培養皿にコンフルエントに培養して、10 ng/ml human TNF-alpha（ベーリンガーマンハイム社製）を終濃度にして添加してさらに24時間培養した。

細胞からのtotal RNAの抽出は、S.N.A.P.<sup>(TM)</sup> total RNA isolation kit（Invitrogen社製）を用いて行った。ハイブリダイゼーション用のプローブのラベリングは、このtotal RNA 10  $\mu$ gを用いて、前記の方法で同様にして行った。データはn = 3で取得し、TNF刺激ありの細胞のシグナル値と、なしの細胞のシグナル値を比較した。比較には二標本t検定の統計処理を行って、シグナル値の分布に有意に差があるクローンを、p < 0.05で選択した。本解析は、シグナル値の低いクローンであっても差を統計的に検出できる。したがって40以下のシグナル値のクローンに対しても評価を行った。

それぞれ細胞の各遺伝子についてシグナル値の平均 ( $M_1$ ,  $M_2$ ) と標本分散 ( $s_1^2$ ,  $s_2^2$ ) を求め、比較する 2 つの細胞の標本分散から合成標本分散  $s^2$  を求めた。 $t = (M_1 - M_2) / s / (1/3 + 1/3)^{1/2}$  を求めた。自由度 4 として  $t$  分布表の有意水準の確率  $P$  である 0.05 と 0.01 の  $t$  値と比較して、値が大きい場合にそれぞれ  $P < 0.05$ 、または  $P < 0.01$  で両細胞の遺伝子の発現に差があると判定した。

その結果、MAMMA1000416, NT2RM1000244, NT2RP3001969, PLACE1010944, および Y79AA1000202 は、TNF- $\alpha$  で発現が増加した。これらのクローンはリュウマチに関するクローンである。

## 8. 紫外線傷害関連遺伝子の解析

紫外線は健康に少なからず影響を及ぼすことが知られている。近年はオゾン層破壊に伴って紫外線傷害にさらされる機会が多くなっており、皮膚癌などの危険因子として認識されてきている (United States Environmental Protection Agency: Ozone Depletion Home Page、<http://www.epa.gov/ozone/>)。紫外線が皮膚表皮細胞に作用して発現変化する遺伝子は、皮膚の紫外線傷害に関すると考えられる。

紫外線照射した初代培養皮膚由来線維芽細胞を培養して、発現変化する遺伝子を探索した。初代培養皮膚由来線維芽細胞 (Cell Applications 社製) は、培養皿にコンフルエントに培養して、254 nm の紫外線を 10,000  $\mu\text{J}/\text{cm}^2$  照射した。細胞からの mRNA の抽出は、未照射の細胞、照射後 4 時間または 24 時間培養した細胞を対象に、FastTrack™ 2.0 mRNA isolation kit (Invitrogen 社製) を用いて行った。ハイブリダイゼーション用のプローブのラベリングは、この mRNA 1.5  $\mu\text{g}$  を用いて、前記の方法で同様にして行った。データは  $n = 3$  で取得し、紫外線刺激ありの細胞のシグナル値と、なしの細胞のシグナル値を比較した。比較には二標本  $t$  検定の統計処理を行って、シグナル値の分布に有意に差があるクローンを、 $p < 0.05$  で選択した。本解析は、シグナル値の低いクローンであっても差を統計

的に検出できる。したがって40以下のシグナル値のクローンに対しても評価を行った。

それぞれ細胞の各遺伝子についてシグナル値の平均 ( $M_1$ ,  $M_2$ ) と標本分散 ( $s_1^2$ ,  $s_2^2$ ) を求め、比較する2つの細胞の標本分散から合成標本分散  $s^2$  を求めた。 $t = (M_1 - M_2) / s / (1/3 + 1/3)^{1/2}$  を求めた。自由度4としてt分布表の有意水準の確率Pである0.05と0.01のt値と比較して、値が大きい場合にそれぞれ  $P < 0.05$ 、または  $P < 0.01$  で両細胞の遺伝子の発現に差があると判定した。未分化の細胞に比べてシグナルの平均値が、増加 (+) または減少を (-) 記した。

次のクローンは、紫外線照射によって、4時間後または24時間後に発現が減少した。これらクローンは紫外線傷害に関するクローンである。

MAMMA1000416, NT2RM2001855, NT2RM4001204, NT2RP2002549, NT2RP3003302,  
OVARC1001791, OVARC1001916, Y79AA1000202, NT2RM1000244, NT2RM4001203,  
NT2RP3003491, VESEN1000122

#### 産業上の利用の可能性

本発明により、肝臓に関連する遺伝子が提供された。本発明の肝臓関連遺伝子は、肝臓において特異的に発現レベルの変化が見出された遺伝子である。したがって、現在の肝臓の診断および治療が一新される可能性が高い。肝臓は自覚症状が乏しく診断が困難な癌の一つである。肝臓に特異性の高い腫瘍マーカーが提供されれば、血清等による早期診断が可能になり、単独または従来の方法との組み合わせにより早期肝臓の発見率が向上することが期待される。本発明の遺伝子やタンパク質を患者体液や摘出癌組織において検出するとき、その患者の肝臓に肝細胞癌の存在を疑わせるか、悪性度の進展を予測させる。すなわち、本発明は、肝細胞癌の診断、進展度の予測に利用することができる。

また、本発明の遺伝子が、肝臓の癌化に密接に関連していることから、これらの遺伝子や、それによってコードされる蛋白質は、癌治療の標的分子として有用

である。これらの遺伝子や、蛋白質の機能を調節することができる化合物を見出すことにより、進行癌に有効な抗癌剤を開発することができる。

本発明の遺伝子、あるいはそれがコードするタンパク質は、肝細胞癌の発生、進展において、重要な役割を果たしている可能性が高い。したがって、この遺伝子やタンパク質の機能を阻害することによって肝細胞癌の発生、進展を予防、あるいは抑制することができる可能性がある。すなわち、本発明は、肝細胞癌の予防や治療に有用な化合物のスクリーニングに利用することができる。本発明のタンパク質は、肝細胞癌の発生、進展において、重要な役割を果たしていると考えられることから、創薬ターゲットとして重要である。

## 請求の範囲

## 1. 下記 (a) または (d) に記載のポリヌクレオチド。

(a) 配列番号：1、3、5、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、31、33、および35に記載された塩基配列のいずれかを含むポリヌクレオチド、

(b) 配列番号：2、4、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、32、34、および36に記載のアミノ酸配列のいずれかからなるタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(c) 配列番号：2、4、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、32、34、および36に記載のいずれかのアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および／または付加したアミノ酸配列からなり、前記アミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等なタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

(d) 配列番号：1、3、5、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、31、33、および35に記載されたいずれかの塩基配列からなるポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされ、前記塩基配列によってコードされるアミノ酸配列からなる蛋白質と機能的に同等なタンパク質をコードするポリヌクレオチド、

## 2. 請求項1に記載のポリヌクレオチドによってコードされる蛋白質の部分ペプチドをコードするポリヌクレオチド。

## 3. 請求項1、または請求項2に記載のポリヌクレオチドによってコードされる蛋白質、または部分ペプチド。

## 4. 請求項1、または請求項2に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

## 5. 請求項1、もしくは請求項2に記載のポリヌクレオチド、または請求項4に記載のベクターを保持する形質転換体。



6. 請求項 5 に記載の形質転換体を培養し、発現産物を回収する工程を含む、請求項 3 に記載の蛋白質または部分ペプチドの製造方法。
7. 請求項 1、または請求項 2 に記載のポリヌクレオチド、またはその相補鎖に相補的な塩基配列からなる少なくとも 15 塩基の長さを有するポリヌクレオチド。
8. 請求項 3 に記載の蛋白質または部分ペプチドに対する抗体。
9. 請求項 3 に記載の蛋白質と、請求項 8 に記載の抗体の免疫学的な反応を観察する工程を含む、免疫学的測定方法。
10. 次の工程を含む、請求項 1 に記載のポリヌクレオチドの発現を制御する化合物をスクリーニングする方法。
  - (a) 肝癌細胞に候補化合物を接触させる工程、
  - (b) 請求項 1 の (a) に記載の塩基配列からなる遺伝子の肝癌細胞における発現レベルを、対照と比較する工程、
  - (c) 遺伝子の発現レベルを変化させる候補化合物を選択する工程、
11. 肝癌の制御における請求項 10 に記載の方法によって得ることができる化合物の使用。
12. 次の工程を含む、肝癌の検出方法。
  - (a) 生体試料中の請求項 1 に記載のポリヌクレオチドを測定する工程、
  - (b) (a) の測定結果を肝癌の存在と関連付ける工程
13. 次の工程を含む、肝癌の検出方法。
  - (a) 生体試料中の請求項 3 に記載の蛋白質および／または部分ペプチドを測定する工程、
  - (b) (a) の測定結果を肝癌の存在と関連付ける工程

## SEQUENCE LISTING

<110> Helix Research Institute

<120> Genes related to liver cancer

<130> H1-107PCT6

<140>

<141>

<150> JP 1999-248036

<151> 1999-07-29

<150> JP 1999-300253

<151> 1999-08-27

<150> US 60/159590

<151> 1999-10-18

<150> JP 2000-118776

<151> 2000-01-11

<150> US 60/183322

<151> 2000-02-17

<150> JP 2000-183767

<151> 2000-05-02

<150> H1-107DP4

<151> 2000-06-09

<160> 44

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 1877

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (127).. (840)

<400> 1

agcaccacca gcggcagccg ccggagccgc cgccgcagcg gggacgggga gccccgggg 60  
gccccgccac cgccgccgtc cgccgtcacc taccgggact ggatcgcca gagttactcc 120

```

gaggatgatga gcctcaacga gcaactccatg caggcgcgtgt cctggcgcaa gctctacttg 180
agccgcgcca agcttaaagc ctccagccgg acctcggctc tgctctccgg cttcgccatg 240
gtggcaatgg tggagggtgca gctggacgct gaccacgact acccaccggg gctgctcatc 300
gccttcagtg cctgcaccac agtgctgggtg gctgtgcacc tgtttgcgct catgatcagc 360
acctgcatcc tgcccaacat cgaggcgggtg agcaacgtgc acaatctcaa ctcggtcaag 420
gagtcccccc atgagogcat gcaccgccac atcgagctgg cctgggcctt ctccaccgtc 480
atcggcacgc tgctcttctt agctgagggtg gtgctgctct gctgggtcaa gttcttgccc 540
ctcaagaagc agccaggcca gccaaaggccc accagcaagc ccccgccggg tggcgagca 600
gccaacgtca gcaccagcgg catcaccocg ggccaggcag ccgccatcgc ctgcaccacc 660
atcatgggtgc ccttcggcct gatctttatc gtottogcct tccacttcta ccgctcactg 720
gtcagccata agaccgaccg acagttccag gagctcaacg agctggcgga gtttgccgcg 780
ttacaggacc agctggacca cagaggggac caccocctga cgcggcgag ccactatgcc 840
taggcccatt tggctctgggc ccttcagtg ctttggcctt acgcccttcc ccatgacctt 900
gtcctgcccc agcctcacgg acagcctgtg cagggggctg ggcttcagca aggggcagag 960
cgtggaggga agaggatitt tataagagaa atttctgcac ttigaaactg tcctctaaga 1020
gaataagcat ttctgttctt cccagctcca ggtccacctc ctgctgggag gcggtggggg 1080
gccaaagtgg ggccacacac tcgctgtgtc ccctctctc cctgtgcca gtgccacctg 1140
ggtgcctcct cctgtcctgt ccgtctcaac ctccctcccg tccagcattg agtgtgtaca 1200
tgtgtgtgtg acacataaat atactcataa ggacacctcc ttcccggtgc ttgtatttgt 1260
tgggcctggg ctactgctca ccctggttag gtgagcctct aggaaaactt aaaacgaatt 1320
ttaagccagg tatggtggca catacctgtg gtctcagcta ttcaggaggc caaggcagga 1380
ggatctcttg agcccaggag tttagacccc catctcaaac aaaaaatata aaaattagcc 1440
agccacgggg cctgcacttc cagctccttt gagagactga ggcaggaaga ttgcctaagc 1500
ccaggaggcc aagtctgcag tgagctatgg taacaccact gcactccaac ctgggcaaca 1560
gagggagact ctgtctctaa aaaaatagaa aaatttgccc tgcatggttg ctacgcctg 1620
taatcctagc ctttgggaag gccaaaggcg gcagatcact tgaggctcgg agttcgagac 1680
cagcctgacc aacatggaga aaccccatct gtactaaaaa taaaaaatta gctgggtttg 1740
gtggcgcatg cttgtaatcc cagctactcg ggaggctgag gcaggagaat cgcttgaacc 1800
caggaggcgg aggttgcagt gagctgagat cgcgccattg cactccagcc tgggcaacaa 1860
cagtgaact ccgtctc

```

1877

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 238

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 2

```

Met Ser Leu Asn Glu His Ser Met Gln Ala Leu Ser Trp Arg Lys Leu
  1             5             10             15
Tyr Leu Ser Arg Ala Lys Leu Lys Ala Ser Ser Arg Thr Ser Ala Leu
             20             25             30
Leu Ser Gly Phe Ala Met Val Ala Met Val Glu Val Gln Leu Asp Ala
             35             40             45
Asp His Asp Tyr Pro Pro Gly Leu Leu Ile Ala Phe Ser Ala Cys Thr
             50             55             60
Thr Val Leu Val Ala Val His Leu Phe Ala Leu Met Ile Ser Thr Cys
  65             70             75             80

```

Ile Leu Pro Asn Ile Glu Ala Val Ser Asn Val His Asn Leu Asn Ser  
                             85                            90                            95  
 Val Lys Glu Ser Pro His Glu Arg Met His Arg His Ile Glu Leu Ala  
                             100                            105                            110  
 Trp Ala Phe Ser Thr Val Ile Gly Thr Leu Leu Phe Leu Ala Glu Val  
                             115                            120                            125  
 Val Leu Leu Cys Trp Val Lys Phe Leu Pro Leu Lys Lys Gln Pro Gly  
                             130                            135                            140  
 Gln Pro Arg Pro Thr Ser Lys Pro Pro Ala Gly Gly Ala Ala Ala Asn  
 145                            150                            155                            160  
 Val Ser Thr Ser Gly Ile Thr Pro Gly Gln Ala Ala Ala Ile Ala Ser  
                             165                            170                            175  
 Thr Thr Ile Met Val Pro Phe Gly Leu Ile Phe Ile Val Phe Ala Phe  
                             180                            185                            190  
 His Phe Tyr Arg Ser Leu Val Ser His Lys Thr Asp Arg Gln Phe Gln  
                             195                            200                            205  
 Glu Leu Asn Glu Leu Ala Glu Phe Ala Arg Leu Gln Asp Gln Leu Asp  
                             210                            215                            220  
 His Arg Gly Asp His Pro Leu Thr Pro Gly Ser His Tyr Ala  
 225                            230                            235

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 1632

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (28).. (1392)

&lt;400&gt; 3

tgtaagaaca gccaaaggaca gagagtcattg gttgagcaga gtgaaaaact gaatggtgtc 60  
 cttgaagcga gccgcctctg ggataacatg cggaagctgg gggagtgcac agaagaggcg 120  
 caccagatga ctcatgacgg ctacttgaaa ctctggcagc tgagcaagcc ttgcctggcc 180  
 tcttttgacg ccatctttgt ggatgaggcc caggactgca caccagctat catgaacata 240  
 gttctgtctc agccatgtgg gaaaatcttt gtaggggacc cgcaccagca gatctatacc 300  
 ttccgggggtg cgggtcaacgc cctgttcaca gtgccccaca cccacgtctt ctatctcacg 360  
 cagagttttc ggtttggtgt ggaaatagct tatgtgggag ctactatctt ggatgtttgc 420  
 aagagagtca ggaaaaagac tttggttgga ggaaaccatc agagtggcat tagagggtgac 480  
 gcaaagggggc aagtggcctt gttgtcccgg accaacgcca acgtgtttga tgaggccgta 540  
 cgggtgacgg aagggggaatt cccttcaagg atacatttga ttgggggggat taaatcattt 600  
 ggattggaca gaatcattga tatttggatc cttcttcagc cagaggaaga acggaggaaa 660  
 caaaacctcg tcattaaaga caaatattatc agaagatggg tgcacaaaga aggctttagt 720  
 ggcttcaaga ggtatgtgac cgctgccgag gacaaggagc ttgaagccaa gatcgagtt 780  
 gttgaaaagt ataacatcag gattccagag ctggtgcaaa ggatagaaaa atgocatata 840  
 gaagatttgg actttgcaga gtacattctg ggcaactgtg acaaagccaa aggcttgag 900  
 tttagaactg tgcattgttt ggatgatttt gtgaaagtgc cttgtgcccg gcataacctg 960

```

ccccagcttc cgcacttcag agttgagtoa ttttctgagg atgaatggaa tttactgtat 1020
gttgagcagtaa ctcgagccaa gaagcgtctc atcatgacca aatcattgga aaacattttg 1080
actttggctg gggagtactt ctgcaagca gagctgacaa gcaacgtott aaaaacaggc 1140
gtggtgcgct gctgcgtggg acagtgcac aatgccatcc ctgttgacac cgtccttacc 1200
atgaagaagc tgcccatcac ctatagcaac aggaaggaaa acaagggggg ctacctctgc 1260
cactcctgtg cggagcagcg catcgggccc ctggcgttcc tgacagcctc cccggagcag 1320
gtgcgcgcca tggagcgcac tgtggagAAC atcgtactgc cccggcatga ggccctgtct 1380
ttcctcgtct tctgaggaca aggcgcacgt tctccgcagt gcagagcagc ttgccgagga 1440
ccccgcgtga agaaagccag cgagggggggc ttctgctccc tgagactctg gggtcaccga 1500
cagcactttc tgaggaagag gacaccagcc caagctggac ctgccatttc tccactccct 1560
acagacagcc agtctccact tgcctcccct ctggatgtat ctggtcaggg aagtggggga 1620
tgttcttttg at 1632

```

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 455

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 4

```

Met Val Glu Gln Ser Glu Lys Leu Asn Gly Val Leu Glu Ala Ser Arg
 1           5           10           15
Leu Trp Asp Asn Met Arg Lys Leu Gly Glu Cys Thr Glu Glu Ala His
          20           25           30
Gln Met Thr His Asp Gly Tyr Leu Lys Leu Trp Gln Leu Ser Lys Pro
        35           40           45
Ser Leu Ala Ser Phe Asp Ala Ile Phe Val Asp Glu Ala Gln Asp Cys
        50           55           60
Thr Pro Ala Ile Met Asn Ile Val Leu Ser Gln Pro Cys Gly Lys Ile
        65           70           75           80
Phe Val Gly Asp Pro His Gln Gln Ile Tyr Thr Phe Arg Gly Ala Val
          85           90           95
Asn Ala Leu Phe Thr Val Pro His Thr His Val Phe Tyr Leu Thr Gln
        100          105          110
Ser Phe Arg Phe Gly Val Glu Ile Ala Tyr Val Gly Ala Thr Ile Leu
        115          120          125
Asp Val Cys Lys Arg Val Arg Lys Lys Thr Leu Val Gly Gly Asn His
        130          135          140
Gln Ser Gly Ile Arg Gly Asp Ala Lys Gly Gln Val Ala Leu Leu Ser
        145          150          155          160
Arg Thr Asn Ala Asn Val Phe Asp Glu Ala Val Arg Val Thr Glu Gly
          165          170          175
Glu Phe Pro Ser Arg Ile His Leu Ile Gly Gly Ile Lys Ser Phe Gly
          180          185          190
Leu Asp Arg Ile Ile Asp Ile Trp Ile Leu Leu Gln Pro Glu Glu Glu
          195          200          205
Arg Arg Lys Gln Asn Leu Val Ile Lys Asp Lys Phe Ile Arg Arg Trp
        210          215          220

```

5/47

Val His Lys Glu Gly Phe Ser Gly Phe Lys Arg Tyr Val Thr Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Glu Asp Lys Glu Leu Glu Ala Lys Ile Ala Val Val Glu Lys Tyr Asn  
 245 250 255  
 Ile Arg Ile Pro Glu Leu Val Gln Arg Ile Glu Lys Cys His Ile Glu  
 260 265 270  
 Asp Leu Asp Phe Ala Glu Tyr Ile Leu Gly Thr Val His Lys Ala Lys  
 275 280 285  
 Gly Leu Glu Phe Asp Thr Val His Val Leu Asp Asp Phe Val Lys Val  
 290 295 300  
 Pro Cys Ala Arg His Asn Leu Pro Gln Leu Pro His Phe Arg Val Glu  
 305 310 315 320  
 Ser Phe Ser Glu Asp Glu Trp Asn Leu Leu Tyr Val Ala Val Thr Arg  
 325 330 335  
 Ala Lys Lys Arg Leu Ile Met Thr Lys Ser Leu Glu Asn Ile Leu Thr  
 340 345 350  
 Leu Ala Gly Glu Tyr Phe Leu Gln Ala Glu Leu Thr Ser Asn Val Leu  
 355 360 365  
 Lys Thr Gly Val Val Arg Cys Cys Val Gly Gln Cys Asn Asn Ala Ile  
 370 375 380  
 Pro Val Asp Thr Val Leu Thr Met Lys Lys Leu Pro Ile Thr Tyr Ser  
 385 390 395 400  
 Asn Arg Lys Glu Asn Lys Gly Gly Tyr Leu Cys His Ser Cys Ala Glu  
 405 410 415  
 Gln Arg Ile Gly Pro Leu Ala Phe Leu Thr Ala Ser Pro Glu Gln Val  
 420 425 430  
 Arg Ala Met Glu Arg Thr Val Glu Asn Ile Val Leu Pro Arg His Glu  
 435 440 445  
 Ala Leu Leu Phe Leu Val Phe  
 450 455

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 1387

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 5

agttgctgca gggaatcttt taaacgagag cgagaaggac tgcgggcagg accggcgggc 60  
 tcctggggtt cagccgtgcc gcctcgttac gatgaccagt gtggtaaga cagtgtatag 120  
 cctgcagccc ccctctgcgc tgagcggcgg ccagccggca gacacacaaa ctcgggccac 180  
 ttctaagagt ctcttacctg ttaggtccaa agaagtogat gtttccaaac agcttcattc 240  
 aggaggtcca gagaatgatg ttacaaaaat caccaaaactg agacgagaga atgggcaaact 300  
 gaaagctact gacactgcca ccagaaggaa tgtcagaaaa ggtacaacta ttattacagc 360  
 tacaaaccac tgagtaagca aaaatcagag gaagagctca aggacaagaa ccagctgta 420  
 gaagccgtca acaagcagtt gcaccagaag ttgactgaaa ctacaggaga gctgaaggac 480  
 ctgaccaga aggtagagct gctggagaag tttcgggaca actgtttggc aattttggag 540  
 agcaagggcc ttgatccagc tttaggcagt gagaccctgg catcacgaca agaatccact 600

```

actgatcaca tggactctat gttgctgtta gaaactttgc aagaggagct gaagcttttt 660
aacgaaacag ccaaaaagca gatggaggag ttacaggcct taaaggtaaa gctggagatg 720
aaagaggaaa gagtccgatt cctagaacag caaaccttat gtaacaatca agtaaatgat 780
ttaacaacag cccttaaaga aatggagcag ctattagaaa tgtaagaaga agcaagtggc 840
cagatggctc cctcttgggc ataaaatctc agaggaagct acttaggaca tcactttggc 900
catgatcttc tgggactcac catctccaga atgaaaacaa tttctacagt agacttaagg 960
acagtttatg ctgaaatggc aattcctcat ttaagcaagt tttccaacc ttcaggttgg 1020
tcagccctcc tgagccctcac aggtggataa ttgaggccta caagagaggg gagcctagga 1080
gcttgattga ccttctagtc aaccacctga cttcagcaca ccattacaat cgggagacta 1140
agccaacaac cagaggatct aaaatgtcac attcagattt tcaggaagaa aatcttcatt 1200
acagtggagc acaaatgttc catacaagac atcattgagg agccatgctg tccccctcta 1260
acctgaaaca cattctttcc catcctgggt gggcttctgt acctccttat taatttatga 1320
acctgaagtt gcttgaagtg ttttgggctt aataaatggg gtgaaagtat aggtagcagt 1380
aacacct

```

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 2395

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (363).. (1625)

&lt;400&gt; 6

```

aggaagggcc cgtcccgccct tccccggcgc gccatggagc cccgggcggt tgcagaagcc 60
gtggagacgg gtgaggagga tgtgattatg gaagctctgc ggtcatacaa ccaggagcac 120
tcccagagct tcacgtttga tgatgcccaa caggaggacc ggaagagact ggcgtgctgc 180
tgggtctccgt cctggaacag ggcttgccac cctcccaccg tgtcatctgg ctgcagagtg 240
tccgaatcct gtcccgggac cgcaactgcc tggaccocgt caccagccgc cagagccctg 300
aggcactagc ctgctatgct gacatctctg tctctgaggg gtccgtccca gagtccgcag 360
acatggatgt tgtactggag tccctcaagt gcctgtgcaa cctcgtgctc agcagccctg 420
tggcacagat gctggcagca gaggcccgcc tagtggtgaa gctcacagag cgtgtggggc 480
tgtaccgtga gaggagcttc ccccacgatg tccagttctt tgacttgcgg ctctctttcc 540
tgctaacggc actccgcacc gatgtgcgcc agcagctgtt tcaggagctg aaaggagtgc 600
gcctgctaac tgacacactg gagctgacgc tgggggtgac tctgaaggg aacccccac 660
ccacgctcct tcttcccaa gagactgagc gggccatgga gatcctcaaa gtgctcttca 720
acatcacccct ggactccatc aagggggagg tggacgagga agacgctgcc ctttaccgac 780
acctggggac ccttctccgg cactgtgtga tgatcgctac tgctggagac cgcacagagg 840
agttccacgg ccacgcagtg aacctcctgg ggaacttgcc cctcaagtgt ctggatgttc 900
tcttcaccct ggagccacat ggagactcca cggagttcat gggagtgaat atggatgtga 960
ttcgtgccct cctcatotto ctagagaagc gtttgcacaa gacacacagg ctgaaggaga 1020
gtgtagctcc cgtgctgagc gtgtgactg aatgtgcccg gatgcaccgc ccagccagga 1080
agttcctgaa ggcccagggt ctgccccctc tgcgggatgt gaggacacgg cctgaggttg 1140
gggagatgct gcggaacaag cttgtccgcc tcatgacaca cctggacaca gatgtgaaga 1200
gggtggctgc cgagttcttg tttgtcctgt gctctgagag tgtgccccga ttcataaagt 1260
acacaggcta tgggaatgct gctggccttc tggctgccag gggcctcatg gcaggaggcc 1320

```

7/47

```

ggcccgaggg ccagtactca gaggatgagg acacagacac agatgagtag aaggaagcca 1380
aagccagcat aaacctgtg accgggaggg tggaggagaa gccgcctaac cctatggagg 1440
gcatgacaga ggagcagaag gagcacgagg ccatgaagct ggtgaccatg ttigacaagc 1500
tctccaggaa cagagtcac cagccaatgg ggatgagtag ccgggggtcat ctacgtccc 1560
tgcaggatgc catgtgcgag actatggagc agcagctctc ctccggaccct gactcggacc 1620
ctgactgagg atggcagctc ttctgctccc ccatcaggac tgggtgctgt tccagagact 1680
tccttggggg tgcaacctcg ggaagccaca tcccactgga tccacaccgg cccccaattc 1740
tccatcttag aaaccttctc ttctgactcc cgttctgttc atgatttgcc tctgggtccag 1800
tttctcatct ctggactgca acggtcttct tgtgctagaa ctccaggctca gcctcgaatt 1860
ccacagacga agtactttct ttgtctgctg ccaagaggaa tgtgttcaga agctgctgcc 1920
tgagggcagg gcctacctgg gcacacagaa gagcatatgg gagggcaggg gtttgggtgt 1980
gggtgcacac aaagcaagca ccatctggga ttggcacact ggcagagcca gtgtgttggg 2040
gtatgtgctg cacttcccag ggagaaaacc tgcagaact ttccatacga gtatatcaga 2100
acacaccctt ccaaggtagt tatgtctgtg tgttctgtgc ctgtcttcac tgagcgcagg 2160
gctggaggcc tcttagacat tctccttggg cctcgttcag ctgcccactg tagtatccac 2220
agtgcctgag ttctcgtctg ttttggcaat taaacctcct tctactggg ttagactaca 2280
cttacaacaa ggaaaatgcc cctcgtgtga ccatagattg agatttatac cacataccac 2340
acatagccac agaaacatca tcttgaaata aagaagagtt ttggacaaaa aaaac 2395

```

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 421

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 7

```

Met Asp Val Val Leu Glu Ser Leu Lys Cys Leu Cys Asn Leu Val Leu
  1             5             10             15
Ser Ser Pro Val Ala Gln Met Leu Ala Ala Glu Ala Arg Leu Val Val
          20             25             30
Lys Leu Thr Glu Arg Val Gly Leu Tyr Arg Glu Arg Ser Phe Pro His
          35             40             45
Asp Val Gln Phe Phe Asp Leu Arg Leu Leu Phe Leu Leu Thr Ala Leu
          50             55             60
Arg Thr Asp Val Arg Gln Gln Leu Phe Gln Glu Leu Lys Gly Val Arg
          65             70             75             80
Leu Leu Thr Asp Thr Leu Glu Leu Thr Leu Gly Val Thr Pro Glu Gly
          85             90             95
Asn Pro Pro Pro Thr Leu Leu Pro Ser Gln Glu Thr Glu Arg Ala Met
          100            105            110
Glu Ile Leu Lys Val Leu Phe Asn Ile Thr Leu Asp Ser Ile Lys Gly
          115            120            125
Glu Val Asp Glu Glu Asp Ala Ala Leu Tyr Arg His Leu Gly Thr Leu
          130            135            140
Leu Arg His Cys Val Met Ile Ala Thr Ala Gly Asp Arg Thr Glu Glu
          145            150            155            160
Phe His Gly His Ala Val Asn Leu Leu Gly Asn Leu Pro Leu Lys Cys
          165            170            175

```



8/47

```

Leu Asp Val Leu Leu Thr Leu Glu Pro His Gly Asp Ser Thr Glu Phe
      180      185      190
Met Gly Val Asn Met Asp Val Ile Arg Ala Leu Leu Ile Phe Leu Glu
      195      200      205
Lys Arg Leu His Lys Thr His Arg Leu Lys Glu Ser Val Ala Pro Val
      210      215      220
Leu Ser Val Leu Thr Glu Cys Ala Arg Met His Arg Pro Ala Arg Lys
225      230      235      240
Phe Leu Lys Ala Gln Val Leu Pro Pro Leu Arg Asp Val Arg Thr Arg
      245      250      255
Pro Glu Val Gly Glu Met Leu Arg Asn Lys Leu Val Arg Leu Met Thr
      260      265      270
His Leu Asp Thr Asp Val Lys Arg Val Ala Ala Glu Phe Leu Phe Val
      275      280      285
Leu Cys Ser Glu Ser Val Pro Arg Phe Ile Lys Tyr Thr Gly Tyr Gly
      290      295      300
Asn Ala Ala Gly Leu Leu Ala Ala Arg Gly Leu Met Ala Gly Gly Arg
305      310      315      320
Pro Glu Gly Gln Tyr Ser Glu Asp Glu Asp Thr Asp Thr Asp Glu Tyr
      325      330      335
Lys Glu Ala Lys Ala Ser Ile Asn Pro Val Thr Gly Arg Val Glu Glu
      340      345      350
Lys Pro Pro Asn Pro Met Glu Gly Met Thr Glu Glu Gln Lys Glu His
      355      360      365
Glu Ala Met Lys Leu Val Thr Met Phe Asp Lys Leu Ser Arg Asn Arg
      370      375      380
Val Ile Gln Pro Met Gly Met Ser Pro Arg Gly His Leu Thr Ser Leu
385      390      395      400
Gln Asp Ala Met Cys Glu Thr Met Glu Gln Gln Leu Ser Ser Asp Pro
      405      410      415
Asp Ser Asp Pro Asp
      420

```

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 3047

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (349).. (2265)

&lt;400&gt; 8

```

aaactaaaac tgctgcaact ctatgagtct gtcagtcaat taaattccct tgattttcat 60
ttagacacac cattctctga taatgacttg gctctgttac taaggcttga tgaaaaagaa 120
ctgcttaagc tccaggcatt actagagaaa tataagcaag agaacaccag gacaaatgtt 180
cgattttctg atgataaaga tgggtgtgtg cctgtaaaaa cattcttgga atatttagaa 240

```

tatgaaaagg	atgtgctcaa	cataaagaaa	ataagtgaag	aggaatatgt	ggcttttaggt	300
agttttctttt	tttggaagtg	tttgcatgga	gaaagctcca	ctgaggatat	gtgtcacact	360
ttggagtcgg	ctggctcttag	ccctcagctg	ttgtttgtctc	tgctcctgag	tgtttggtt	420
tcaaaggaaa	aggatatttt	ggataaacca	cagtcaatct	actgtcttca	taccatgctg	480
tccctcctga	gcaagatgaa	agtggccatc	gatgagacct	gggatttctca	gtctgtgtcc	540
ccatgggtggc	agcagatgcg	cacagcctgt	attcagctctg	agaacaatgg	agccgctctg	600
ttgtctgcgc	atgttgggca	ttctgtttgct	gcacagatat	caaacaacat	gacagagaaa	660
aaattttccc	aaacagtttt	gggtgctgat	tcagaggccc	tcactgattc	ctgggaggca	720
ctttctcttg	acactgagta	ctggaaactc	cttctgaaac	agctggagga	ttgtctcata	780
cttcagactc	tgcttcacag	caaagggaac	actcagacct	ccaaagtgtc	atcactgcag	840
gctgagccac	ttccaaggct	ttctgtttaa	aagttatttag	aaggaggaaa	aggtggcatt	900
gcagacagt	tagccaagt	gatattttaa	caggacttca	gccctgaagt	attaaaactg	960
gctaataag	aaagagatgc	agaaaaccca	gatgaacca	aagaagggtg	taacagaagt	1020
ttccttgagg	tatcagagat	ggagatggac	ttaggagcca	taccagactt	actgcattta	1080
gcctatgagc	agtttccctg	tagccttgag	ctcgatgtct	tgcatgcaca	ttgtgtctgg	1140
gagtacgttg	ttcagtggaa	taaagatcca	gaggaagcac	gtttttttgt	taggtcaata	1200
gaacacttga	agcaaataat	taatgcacat	gttcaaaatg	gcattgcact	gatgatgtgg	1260
aatacgttct	tagttaaaaag	attttctgct	gctacatact	taatggataa	ggttggaaaa	1320
tcacccaaaag	ataggttatg	ccgaagggat	gtgggaatga	gtgacacagc	aatgacatct	1380
ttcctcggct	cctgttttga	ccttcttcag	atcttaatgg	aggcagatgt	tagcagggat	1440
gaaatacagg	tgcctgtgct	ggatactgag	gatgcgtggc	tctccgttga	aggaccaatc	1500
tccatagtgg	aactggccct	tgaacagaag	cacatccact	accactggt	ggagcaccac	1560
tccatcctgt	gctccgtctt	gtatgcagtc	atgaggtttt	ctctgaagac	cgtgaagcca	1620
ctttcacttt	ttgacagtaa	gggaaaaaat	gcatttttca	aagacctaac	ttcaattcag	1680
ttattaccta	gtggggaaat	ggatccaaat	tttatttctg	tacgacaaca	gttcttattg	1740
aaagtgttca	gtgcagctgt	ccaggcccaa	cattcagcca	caaagggtcaa	agatcccaca	1800
gaagaggcca	caccactcc	ttttgggaaa	gaccaagatt	ggccagctct	agctgtggat	1860
ttagcccatc	accttcaagt	tagtgaagat	gttgttagaa	ggcattatgt	gggggaacta	1920
tacaactatg	gagttgacca	cttaggagaa	gaggccattc	tacaggttca	tgacaaagag	1980
gtccttgcc	ctcagctgct	ggtgctcacg	gggcaaaggc	tggctcatgc	gcttctccac	2040
accagacaa	aagaaggaat	ggagctgctt	gccagacttc	caccacact	gtgtacttgg	2100
ctgaaagcaa	tggaccccca	ggaccttcaa	aacactgaag	tgccaattgc	aacaacagct	2160
aaactagtaa	ataaagtaat	tgagctttta	ccagaaaaac	atgggcaata	tggcttagcc	2220
ttacacctca	ttgaagctgt	ggaagccata	tctcttccct	ctttatgaca	cttacctact	2280
ggaaatagtc	taaaattatg	attataacat	gaagttagtgc	atggttattt	tacatagtaa	2340
gacctggaat	tttatgggaa	aagtatgtct	ttttttttcc	ttttgtaaaa	taaataaaaag	2400
tatatacaac	ttttaaaaag	tgcaaccctg	gctaaattcc	actcctttgg	ttaataactga	2460
agataaaaata	taaacaaatg	tcaactctgt	tataattaat	acagatgttt	tactgtctat	2520
ttctaattca	aacacttaag	tagctttatt	gttaaacctt	gctattttaa	atttggtata	2580
atttagatta	tgttcttata	agattctata	tttcttatct	aaaatgttgt	tgtaattcaa	2640
tttaaatgtg	ttcatgtaca	gtcccatca	gtagcgtata	gaacacccca	ctctccttta	2700
gtaaatgttg	agaaaatgcc	ttgtgtgtca	tgctccaaat	cccacactgg	gotgccacct	2760
gggagtcttg	gataccgaaa	ggttcctttc	ccagaggttc	tgctgttgcc	atcagaggag	2820
gatgaccgtg	cttgaggagg	aagaatgggt	tcaagatcat	catattcatc	agaaggggac	2880
actaaataga	acccttaacc	tgttgtactt	gccaaaattg	agaatcagag	atgtgtaaaa	2940
tgcagcaaat	taattataat	gtaagttaag	atttgccttt	tgccaagtgt	caaagttgta	3000
tccacatcag	gtcactgtaa	aaatgtatta	tcttgtaaaa	cttatgt		3047

10/47

<210> 9  
 <211> 639  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 9

```

Met Cys His Thr Leu Glu Ser Ala Gly Leu Ser Pro Gln Leu Leu Leu
 1          5          10          15
Ser Leu Leu Leu Ser Val Trp Leu Ser Lys Glu Lys Asp Ile Leu Asp
          20          25          30
Lys Pro Gln Ser Ile Tyr Cys Leu His Thr Met Leu Ser Leu Leu Ser
          35          40          45
Lys Met Lys Val Ala Ile Asp Glu Thr Trp Asp Ser Gln Ser Val Ser
          50          55          60
Pro Trp Trp Gln Gln Met Arg Thr Ala Cys Ile Gln Ser Glu Asn Asn
          65          70          75          80
Gly Ala Ala Leu Leu Ser Ala His Val Gly His Ser Val Ala Ala Gln
          85          90          95
Ile Ser Asn Asn Met Thr Glu Lys Lys Phe Ser Gln Thr Val Leu Gly
          100          105          110
Ala Asp Ser Glu Ala Leu Thr Asp Ser Trp Glu Ala Leu Ser Leu Asp
          115          120          125
Thr Glu Tyr Trp Lys Leu Leu Leu Lys Gln Leu Glu Asp Cys Leu Ile
          130          135          140
Leu Gln Thr Leu Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Gln Thr Ser Lys Val
          145          150          155          160
Ser Ser Leu Gln Ala Glu Pro Leu Pro Arg Leu Ser Val Lys Lys Leu
          165          170          175
Leu Glu Gly Gly Lys Gly Gly Ile Ala Asp Ser Val Ala Lys Trp Ile
          180          185          190
Phe Lys Gln Asp Phe Ser Pro Glu Val Leu Lys Leu Ala Asn Glu Glu
          195          200          205
Arg Asp Ala Glu Asn Pro Asp Glu Pro Lys Glu Gly Val Asn Arg Ser
          210          215          220
Phe Leu Glu Val Ser Glu Met Glu Met Asp Leu Gly Ala Ile Pro Asp
          225          230          235          240
Leu Leu His Leu Ala Tyr Glu Gln Phe Pro Cys Ser Leu Glu Leu Asp
          245          250          255
Val Leu His Ala His Cys Cys Trp Glu Tyr Val Val Gln Trp Asn Lys
          260          265          270
Asp Pro Glu Glu Ala Arg Phe Phe Val Arg Ser Ile Glu His Leu Lys
          275          280          285
Gln Ile Phe Asn Ala His Val Gln Asn Gly Ile Ala Leu Met Met Trp
          290          295          300
Asn Thr Phe Leu Val Lys Arg Phe Ser Ala Ala Thr Tyr Leu Met Asp
          305          310          315          320
Lys Val Gly Lys Ser Pro Lys Asp Arg Leu Cys Arg Arg Asp Val Gly
  
```

11/47

				325					330					335			
Met	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Thr	Ser	Phe	Leu	Gly	Ser	Cys	Leu	Asp	Leu		
			340					345					350				
Leu	Gln	Ile	Leu	Met	Glu	Ala	Asp	Val	Ser	Arg	Asp	Glu	Ile	Gln	Val		
		355					360					365					
Pro	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Asp	Ala	Trp	Leu	Ser	Val	Glu	Gly	Pro	Ile		
	370					375					380						
Ser	Ile	Val	Glu	Leu	Ala	Leu	Glu	Gln	Lys	His	Ile	His	Tyr	Pro	Leu		
385					390					395					400		
Val	Glu	His	His	Ser	Ile	Leu	Cys	Ser	Val	Leu	Tyr	Ala	Val	Met	Arg		
				405					410					415			
Phe	Ser	Leu	Lys	Thr	Val	Lys	Pro	Leu	Ser	Leu	Phe	Asp	Ser	Lys	Gly		
			420					425					430				
Lys	Asn	Ala	Phe	Phe	Lys	Asp	Leu	Thr	Ser	Ile	Gln	Leu	Pro	Ser			
	435						440					445					
Gly	Glu	Met	Asp	Pro	Asn	Phe	Ile	Ser	Val	Arg	Gln	Gln	Phe	Leu	Leu		
	450					455					460						
Lys	Val	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gln	Ala	Gln	His	Ser	Ala	Thr	Lys	Val		
465					470					475					480		
Lys	Asp	Pro	Thr	Glu	Glu	Ala	Thr	Pro	Thr	Pro	Phe	Gly	Lys	Asp	Gln		
				485					490					495			
Asp	Trp	Pro	Ala	Leu	Ala	Val	Asp	Leu	Ala	His	His	Leu	Gln	Val	Ser		
		500					505						510				
Glu	Asp	Val	Val	Arg	Arg	His	Tyr	Val	Gly	Glu	Leu	Tyr	Asn	Tyr	Gly		
	515					520						525					
Val	Asp	His	Leu	Gly	Glu	Glu	Ala	Ile	Leu	Gln	Val	His	Asp	Lys	Glu		
	530					535					540						
Val	Leu	Ala	Ser	Gln	Leu	Leu	Val	Leu	Thr	Gly	Gln	Arg	Leu	Ala	His		
545					550					555					560		
Ala	Leu	Leu	His	Thr	Gln	Thr	Lys	Glu	Gly	Met	Glu	Leu	Leu	Ala	Arg		
				565					570					575			
Leu	Pro	Pro	Thr	Leu	Cys	Thr	Trp	Leu	Lys	Ala	Met	Asp	Pro	Gln	Asp		
			580					585					590				
Leu	Gln	Asn	Thr	Glu	Val	Pro	Ile	Ala	Thr	Thr	Ala	Lys	Leu	Val	Asn		
	595					600					605						
Lys	Val	Ile	Glu	Leu	Leu	Pro	Glu	Lys	His	Gly	Gln	Tyr	Gly	Leu	Ala		
	610					615					620						
Leu	His	Leu	Ile	Glu	Ala	Val	Glu	Ala	Ile	Ser	Leu	Pro	Ser	Leu			
625					630					635							

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 2349

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (131).. (985)

&lt;400&gt; 10

```

gttgctgaat ctgttgccctg ctgctgggtga actccaggag tctggccctgg ccttgtgtcc 60
tgagggtccaa gatcttcttg aaggttgtga actgcctgac ctccctctta gccttctgct 120
cccagaggac atggctcttc gtaacctgcc ccgctccga gctgcccaca gacgcttta 180
ctttgacacg gatcggcccc tgctcagcac cttagaggag tcagtgggtgc gcatctgctg 240
catccgcagc tttgggtcatt tcatcgcccc cctgcaaggc agcatcctgc agttcaacct 300
agaggttggc atcttctgtca gcattgcccc gtctgagcag gagagcctgc tgcagcaggc 360
ccaggcacag ttccgaatgg cacaggagga agctcgtcgg aacaggctca tgagagacat 420
ggctcagcta cgacttcagc tcgaagtgtc tcagctggag ggcagcctgc agcagcccaa 480
ggcccagtca gccatgtctc cctacctgt cctgacacc caggccctct gccaccatct 540
ccctgtcatc cgccaactgg ccaccagtgg ccgcttcatt gtcctcatcc caaggacaat 600
gatcgatggc ctggatttgc tgaagaagga acaccaggg gcccgggatg ggattcggta 660
cctggaggga gagtttaaaa aaggaaacag gtacattcgc tgccagaaag aggtgggaaa 720
gagctttgag cggcataagc tgaagaggca gcatgcagat gcctggactc tctataagat 780
cctagacagc tgcaaacagc tgactctggc ccagggggca ggtgaggagg atccgagtgg 840
catggtgacc atcatcacag gccttccact ggacaacccc agcgtgcttt caggcccat 900
gcaggcagcc ctgcaggccg ctgcccacgc cagtgtggac atcaagaatg ttctggactt 960
ctacaagcag tggaaggaaa ttggttgata ctgaccccca ggccctgcag tggggctgac 1020
tccagatctc tctgcccctc cctggcagcc aggaccagca cctgtagtca cccaccaca 1080
cgcggactca tgcacgcaca caggaggag gcctagctgc tcagaggctg cggggagggc 1140
ccaggagccg gctgggaggg tggggtccct ttgttgccaa gacgttagga aagcgaggaa 1200
agtgtcttga ttaggagagt cttgtgggcc cctggccagc cttcctgcct cagctccct 1260
gctgtctcca ggggcagggt gtaggcattg gtacctgcat ttcactggag tgggttcttg 1320
gatctctgag gggaaggaac agcaaaagag gcccttctc ctcaccaag atgcagggtg 1380
gttggggccg ggagtttggg ccctctaggt cttgggggaa gagctgggta atacctgtg 1440
tctgagtgat tctctgcaga cccttccct cctcaaggat caccatcct ctttcagcc 1500
ccctttatgg ggaccaggca gctctggagc cagccacagg ggctgttaga gaagcaaggc 1560
ctggagtggc ctgcaccgag tagcagggtc agggttcgtg tgctcctcct cctgctgcag 1620
gggctgcaca tccatttgc ccacttctgc tttgtgtct cctctgtcta gcttcaggg 1680
cagggagcag gcccaccta gggctgcagg cagtctggcc tgtgccagca cgtctcctg 1740
tgccaccag cccacaggt gctgtgcttt gtgctcttgg ctgctgtgct gggacagaat 1800
gggatgccag gaagagaaga aagggggtgc agtctgaggc caccaccccc cttcctatct 1860
aagggagggc tgaagacaag gggccggcat tcagtgggca gcagaaagga gaggccctt 1920
gaagctgtc agtcagaggc cccgtccct ctttttgcc tccgcaggac tgaagacctg 1980
aaggggctgg cttttggagt gttgagggtg atatctggga gcagagatca tgaatagctc 2040
agggcagtga atggcgcacc aagagcaggg ctgtgtgtgg gaggctgcag ccaggattgc 2100
ctcagctcct cccctcagg ctgggaggat agcacaggct aggggctcgg ggtggagggt 2160
ctcagctctg ctgccccac ccagtacta gcctagcttc ccaagctgtg gottagagga 2220
tagttggctt cctgcctctc tctctaaaa tagcaagtct gggaaatcct ggggtgagt 2280
gagtcacccc actcccagtt gctggcagag actgagacta aagcatcact taataaacc 2340
cccaagccc 2349

```

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 285

&lt;212&gt; PRT

13/47

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 11

```

Met Ala Leu Arg Asn Leu Pro Pro Leu Arg Ala Ala His Arg Arg Phe
 1           5           10           15
Asn Phe Asp Thr Asp Arg Pro Leu Leu Ser Thr Leu Glu Glu Ser Val
          20           25           30
Val Arg Ile Cys Cys Ile Arg Ser Phe Gly His Phe Ile Ala Arg Leu
          35           40           45
Gln Gly Ser Ile Leu Gln Phe Asn Pro Glu Val Gly Ile Phe Val Ser
          50           55           60
Ile Ala Gln Ser Glu Gln Glu Ser Leu Leu Gln Gln Ala Gln Ala Gln
          65           70           75           80
Phe Arg Met Ala Gln Glu Glu Ala Arg Arg Asn Arg Leu Met Arg Asp
          85           90           95
Met Ala Gln Leu Arg Leu Gln Leu Glu Val Ser Gln Leu Glu Gly Ser
          100          105          110
Leu Gln Gln Pro Lys Ala Gln Ser Ala Met Ser Pro Tyr Leu Val Pro
          115          120          125
Asp Thr Gln Ala Leu Cys His His Leu Pro Val Ile Arg Gln Leu Ala
          130          135          140
Thr Ser Gly Arg Phe Ile Val Ile Ile Pro Arg Thr Met Ile Asp Gly
          145          150          155          160
Leu Asp Leu Leu Lys Lys Glu His Pro Gly Ala Arg Asp Gly Ile Arg
          165          170          175
Tyr Leu Glu Ala Glu Phe Lys Lys Gly Asn Arg Tyr Ile Arg Cys Gln
          180          185          190
Lys Glu Val Gly Lys Ser Phe Glu Arg His Lys Leu Lys Arg Gln Asp
          195          200          205
Ala Asp Ala Trp Thr Leu Tyr Lys Ile Leu Asp Ser Cys Lys Gln Leu
          210          215          220
Thr Leu Ala Gln Gly Ala Gly Glu Glu Asp Pro Ser Gly Met Val Thr
          225          230          235          240
Ile Ile Thr Gly Leu Pro Leu Asp Asn Pro Ser Val Leu Ser Gly Pro
          245          250          255
Met Gln Ala Ala Leu Gln Ala Ala Ala His Ala Ser Val Asp Ile Lys
          260          265          270
Asn Val Leu Asp Phe Tyr Lys Gln Trp Lys Glu Ile Gly
          275          280          285

```

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 2669

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

14/47

&lt;222&gt; (19).. (2355)

&lt;400&gt; 12

```

ctgtaccatc gatacctgat gaatgaagag caagctgtca gcaaagtgga cggcatcctg 60
tctaactgtg gcatagaaaa ggagtcagac ctgtgtgtgc tgaacctcat acgatacaca 120
gccaccacta agtgctctcc gagtgtggat cccgagaggg tgctgtggag tctgaggggac 180
caccacctcc tccccgaggg tgaggcgtgt gtgcggcaac acctccccga cctctacgct 240
gccgggggtg tcaacatctg ggccctgggt gcggctgtgg tgcctctctc cagcagtgtg 300
aatgacatcc agcgactgct ctcttgccct cggagaccca gctccacggt gacctgcca 360
gatgtcaccg agacctgtga ctgcatagcc gtgcttctct acgccaatgag ggagaagggg 420
attaacatca gcaataggat tcactacaac attttctatt gcctatatct tcaggagaat 480
tcctgcactc aggccacaaa agttaaagag gagcatctg tctggccagg caagaaaacc 540
atccaactta cacatgaaca acagctgatt ctgaatcaca agatggaacc tctccagggt 600
gtgaaaatta tggcctttgc cggcactggg aagacctcaa cgctggtcaa gtatgcagag 660
aagtgtctc agagcagggt tctgtatgtg acattcaaca agagcatcgc aaagcaggcc 720
gaacgcgtct tccccagcaa cgtcatctgc aaaaccttcc actccatggc ctacgggcac 780
atagggcgga agtaccagtc aaagaagaag ttgaatctct tcaagttaac accttcatg 840
gtcaactccg tccttgctga agggaagggt ggattcataa gagccaagct tgtgtgtaag 900
actctagaaa acttctttgc ctcggtgac gaagagctga ccattgatca cgtgcctatt 960
tggtgtaaga acagccaagg acagagagtc atggttgagc agagtgaaaa actgaatggt 1020
gtccttgaag cgagccgctt ctgggataac atgcggaagc tgggggagtg cacagaagag 1080
gcgccaccaga tgactcatga cggctacttg aaactctggc agctgagcaa gccttcgctg 1140
gcctcttttg acgccatctt tgtggatgag gccaggact gcacaccagc tatcatgaac 1200
atagttctgt ctacgccatg tgggaaaatc tttgtagggg acccgcacca gcagatctat 1260
accttcgggg gtgcgggtcaa cgcctgttcc acagtcccc acaccacgt cttctatctc 1320
acgcagagtt ttcggtttgg tgtggaaata gottatgtgg gagctactat cttggatgtt 1380
tgcaagagag tcaggaaaaa gactttggtt ggaggaaacc atcagagtgg cattagaggt 1440
gacgcaaagg ggcaagtggc cttgttgtcc cggaccaacg ccaacgtgtt tgatgaggcc 1500
gtacgggtga cggaagggga attcccttca aggatacatt tgattggggg gattaaatca 1560
tttggattgg acagaatcat tgatatttgg atccttcttc agccagagga agaacggagg 1620
aaacaaaacc tcgtcattaa agacaaattt atcagaagat ggggtgcaca agaaggcttt 1680
agtggcttca agaggtatgt gaccgtgccc gaggacaagg agcttgaagc caagatcgca 1740
gttgttgaag agtataacat caggattcca gagctgggtg aaaggataga aaaatgccat 1800
atagaagatt tggactttgc agagtacatt ctgggcaactg tgcacaaagc caaaggcctg 1860
gagtttgaca ctgtgcatgt tttggatgat tttgtgaaag tgccttgtgc ccggcataac 1920
ctgccccagc ttccgcactt cagagttgag tcattttctg aggatgaatg gaatttactg 1980
tatgttgcag taactcgagc caagaagcgt ctcatcatga ccaaatcatt ggaaaacatt 2040
ttgactttgg ctggggagta cttcttgcaa gcagagctga caagcaacgt cttaaaaaca 2100
ggcgtggtgc gctgctgcgt gggacagtgc aacaatgcc aacctgttga caccgtcctt 2160
accatgaaga agctgctcat cacctatagc aacaggaagg aaaacaaggg gggctacctc 2220
tgccactcct gtgcggagca gcgcacggg cccctggcgt tcctgacagc ctccccggag 2280
caggtgcgcg ccatggagcg cactgtggag aacatcgta tgccccggca tgaggccctg 2340
ctcttctcgc tcttctgagg acaaggcgca cgttctccgc agtgagagc agcttgccga 2400
ggaccccgcg tgaagaaagc cagcgagggg ggcttctgct ccctgagact ctgggttcac 2460
ccacagcact ttctgaggaa gaggacacca gccaagctg gacctgccat ttctccactc 2520
cctacagaca gccagtctcc acttgccctc cctctggatg tatctggtca gggaagtggg 2580
ggatgttctt ttgataaaaa aaaaaaaaaa ttttatgtat ttaaaccttt attacaagat 2640
ttcaattaaa caggcaccat agcactggc 2669

```

15/47

<210> 13  
 <211> 779  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 13

```

Met Asn Glu Glu Gln Ala Val Ser Lys Val Asp Gly Ile Leu Ser Asn
 1              5              10              15
Cys Gly Ile Glu Lys Glu Ser Asp Leu Cys Val Leu Asn Leu Ile Arg
              20              25              30
Tyr Thr Ala Thr Thr Lys Cys Ser Pro Ser Val Asp Pro Glu Arg Val
              35              40              45
Leu Trp Ser Leu Arg Asp His Pro Leu Leu Pro Glu Ala Glu Ala Cys
              50              55              60
Val Arg Gln His Leu Pro Asp Leu Tyr Ala Ala Gly Gly Val Asn Ile
              65              70              75              80
Trp Ala Leu Val Ala Ala Val Val Leu Leu Ser Ser Ser Val Asn Asp
              85              90              95
Ile Gln Arg Leu Leu Phe Cys Leu Arg Arg Pro Ser Ser Thr Val Thr
              100              105              110
Met Pro Asp Val Thr Glu Thr Leu Tyr Cys Ile Ala Val Leu Leu Tyr
              115              120              125
Ala Met Arg Glu Lys Gly Ile Asn Ile Ser Asn Arg Ile His Tyr Asn
              130              135              140
Ile Phe Tyr Cys Leu Tyr Leu Gln Glu Asn Ser Cys Thr Gln Ala Thr
              145              150              155              160
Lys Val Lys Glu Glu Pro Ser Val Trp Pro Gly Lys Lys Thr Ile Gln
              165              170              175
Leu Thr His Glu Gln Gln Leu Ile Leu Asn His Lys Met Glu Pro Leu
              180              185              190
Gln Val Val Lys Ile Met Ala Phe Ala Gly Thr Gly Lys Thr Ser Thr
              195              200              205
Leu Val Lys Tyr Ala Glu Lys Trp Ser Gln Ser Arg Phe Leu Tyr Val
              210              215              220
Thr Phe Asn Lys Ser Ile Ala Lys Gln Ala Glu Arg Val Phe Pro Ser
              225              230              235              240
Asn Val Ile Cys Lys Thr Phe His Ser Met Ala Tyr Gly His Ile Gly
              245              250              255
Arg Lys Tyr Gln Ser Lys Lys Lys Leu Asn Leu Phe Lys Leu Thr Pro
              260              265              270
Phe Met Val Asn Ser Val Leu Ala Glu Gly Lys Gly Gly Phe Ile Arg
              275              280              285
Ala Lys Leu Val Cys Lys Thr Leu Glu Asn Phe Phe Ala Ser Ala Asp
              290              295              300
Glu Glu Leu Thr Ile Asp His Val Pro Ile Trp Cys Lys Asn Ser Gln
              305              310              315              320

```



16/47

Gly Gln Arg Val Met Val Glu Gln Ser Glu Lys Leu Asn Gly Val Leu  
 325 330 335  
 Glu Ala Ser Arg Leu Trp Asp Asn Met Arg Lys Leu Gly Glu Cys Thr  
 340 345 350  
 Glu Glu Ala His Gln Met Thr His Asp Gly Tyr Leu Lys Leu Trp Gln  
 355 360 365  
 Leu Ser Lys Pro Ser Leu Ala Ser Phe Asp Ala Ile Phe Val Asp Glu  
 370 375 380  
 Ala Gln Asp Cys Thr Pro Ala Ile Met Asn Ile Val Leu Ser Gln Pro  
 385 390 395 400  
 Cys Gly Lys Ile Phe Val Gly Asp Pro His Gln Gln Ile Tyr Thr Phe  
 405 410 415  
 Arg Gly Ala Val Asn Ala Leu Phe Thr Val Pro His Thr His Val Phe  
 420 425 430  
 Tyr Leu Thr Gln Ser Phe Arg Phe Gly Val Glu Ile Ala Tyr Val Gly  
 435 440 445  
 Ala Thr Ile Leu Asp Val Cys Lys Arg Val Arg Lys Lys Thr Leu Val  
 450 455 460  
 Gly Gly Asn His Gln Ser Gly Ile Arg Gly Asp Ala Lys Gly Gln Val  
 465 470 475 480  
 Ala Leu Leu Ser Arg Thr Asn Ala Asn Val Phe Asp Glu Ala Val Arg  
 485 490 495  
 Val Thr Glu Gly Glu Phe Pro Ser Arg Ile His Leu Ile Gly Gly Ile  
 500 505 510  
 Lys Ser Phe Gly Leu Asp Arg Ile Ile Asp Ile Trp Ile Leu Leu Gln  
 515 520 525  
 Pro Glu Glu Glu Arg Arg Lys Gln Asn Leu Val Ile Lys Asp Lys Phe  
 530 535 540  
 Ile Arg Arg Trp Val His Lys Glu Gly Phe Ser Gly Phe Lys Arg Tyr  
 545 550 555 560  
 Val Thr Ala Ala Glu Asp Lys Glu Leu Glu Ala Lys Ile Ala Val Val  
 565 570 575  
 Glu Lys Tyr Asn Ile Arg Ile Pro Glu Leu Val Gln Arg Ile Glu Lys  
 580 585 590  
 Cys His Ile Glu Asp Leu Asp Phe Ala Glu Tyr Ile Leu Gly Thr Val  
 595 600 605  
 His Lys Ala Lys Gly Leu Glu Phe Asp Thr Val His Val Leu Asp Asp  
 610 615 620  
 Phe Val Lys Val Pro Cys Ala Arg His Asn Leu Pro Gln Leu Pro His  
 625 630 635 640  
 Phe Arg Val Glu Ser Phe Ser Glu Asp Glu Trp Asn Leu Leu Tyr Val  
 645 650 655  
 Ala Val Thr Arg Ala Lys Lys Arg Leu Ile Met Thr Lys Ser Leu Glu  
 660 665 670  
 Asn Ile Leu Thr Leu Ala Gly Glu Tyr Phe Leu Gln Ala Glu Leu Thr  
 675 680 685  
 Ser Asn Val Leu Lys Thr Gly Val Val Arg Cys Cys Val Gly Gln Cys  
 690 695 700

17/47

Asn Asn Ala Ile Pro Val Asp Thr Val Leu Thr Met Lys Lys Leu Leu  
 705 710 715 720  
 Ile Thr Tyr Ser Asn Arg Lys Glu Asn Lys Gly Gly Tyr Leu Cys His  
 725 730 735  
 Ser Cys Ala Glu Gln Arg Ile Gly Pro Leu Ala Phe Leu Thr Ala Ser  
 740 745 750  
 Pro Glu Gln Val Arg Ala Met Glu Arg Thr Val Glu Asn Ile Val Leu  
 755 760 765  
 Pro Arg His Glu Ala Leu Leu Phe Leu Val Phe  
 770 775

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 3457

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (64).. (2781)

&lt;400&gt; 14

```

caactcctcc aaggctcaaa atttcttcag aatctagttc ctcataagatc ttatgtttca 60
accatgatct tggaagtagt gaagaatagc gtccatagct gggaccatgt tactcagggc 120
ctcgtagaac ttggtttcat tttgatggat tcatatgggc caaagaaggt tcttgatgga 180
aaaactattg aaaccagccc aagtctttct agaatgccaa accagcatgc atgtaagctc 240
ggagctaata tcctgttgga aacttttaag atccatgaga tgatcagaca agaaattttg 300
gagcaggtcc tcaacagggt tgttaccaga gcatcttctc ccatcagtca ttcttagac 360
ctgctttcaa atatcgatcat gtatgcaccc ttagttcttc aaagttgttc ttctaaagtc 420
acagaagctt ttgactatit gtcctttctg ccccttcaga ctgtacaaag gctgcttaag 480
gcagtgcagc ccttctcaa agtcagcatg tcaatgagag actgcttgat actgtcctt 540
cggaaagcta tgtttgccaa ccagcttgat gcccgaaaat ctgcagttgc tgggtttttg 600
ctgctcctga agaactttaa agtttttaggc agcctgtcat cctctcagtg cagtcagtct 660
ctcagtgatc gtcaggttca tgtggatgtt cacagccatt acaattctgt cgccaatgaa 720
actttttgcc ttgagatcat ggatagtttg aggagatgct taagccagca agctgatgtt 780
cgactcatgc ttatgaggg gttttatgat gtcttctgaa ggaactctca gctggctaatt 840
tcagtcatgc aaactctgct ctcacagtta aaacagttct atgagccaaa acctgatctg 900
ctgcctcctc tgaaattaga agcttgtatt ctgacccaag gagataagat ctctctacaa 960
gaaccactgg attatctgct gtgttgatatt cagcattgtt tggcctggta taagaatata 1020
gtcataccct tacagcaggg agaggaggaa gaggaggagg aagaggcatt ctacgaagac 1080
ctagatgata tattggagtc cattactaat agaattgatta agagttagct ggaagacttt 1140
gaactggata aatcagcaga tttttctcag agcaccagta ttggcataaa aaataatata 1200
totgcttttc ttgtgatggg agtttgtgag gttttaatat aatacaattt ctccataagt 1260
agtttcagta agaataaggt tgaggacatc ctgagcttat ttatgtgtta caaaaaactc 1320
tcagacattc ttaatgaaaa agcgggtaaa gccaaaacta aaatggccaa caagacaagt 1380
gatagtcctt tgtccatgaa atttgtgtcc agtcttctca ctgctctttt cagagtcctt 1440
ctatggagat acacttcaat tcctacttca gtggaagagt cgggaaagaa agagaaagga 1500
aagagcatct cactgctgtg cttggagggt ttacagaaaa tattcagtgct tgtgcaacag 1560

```

```

ttctatcagc ccaagattca gcagttttctc agagctcttg atgtcacaga taaggaagga 1620
gaagagagag aagatgcaga tgtcagtgtc actcagagaa cagcattcca gatccggcaa 1680
tttcagaggt ccttggttgaa tttacttagc agtcaagagg aagattttta tagcaaagaa 1740
gccctcctgc tagtcacggt tcttaccagt ttgtccaagt tactggagcc ctctctctct 1800
cagtttgtgc agatgttata ctggacatca aagatttgca agggaaacag cggggaggat 1860
gccttgtttt gcaagagctt gatgaacttg ctcttcagcc tgcattgttc gtataagagt 1920
cctgtcattc tgcctgcgtga ctgtgccag gatataccag ggcatctggg agatatagac 1980
caggatgtag aggtggagaa aacaaaccac ttgtcaatag tgaatttgag aacggctgcc 2040
cccactgtct gtttacttgt tctgagtcag gcogagaagg ttotagaaga agtggactgg 2100
ctaataccca agcttaaggg acaagtgagc caagaaacct tatcagaaga ggctctctct 2160
caggcaaccc taccaaatca gcctgttgag aaagctatca tcatgcaact gggaactctg 2220
cttacatttt tccacgagct ggtgcagaca gctctgccat caggcagctg tgtggacacc 2280
ttgttaaagg acttgtgcaa aatgtacacc acacttacag cccttgtcag atattatctc 2340
caggtgtgtc agagctccgg aggaattcca aaaaatatgg aaaagctggt gaagctgtct 2400
ggttctcatc tgacccccct gtgttattct ttcatttctt acgtacagaa taagagtaag 2460
agcctgaact atacgggaga gaaaaaggag aaacctgctg ccgttgccac agccatggcc 2520
agagttcttc gggaaaccaa gccaatccct aacctcatct ttgccataga acagtatgaa 2580
aaatttctca tccacctttc taagaagtcg aaggatgaacc tgatgcagca catgaagctc 2640
agcacctcac gagacttcaa gatcaaagga aacatcctag acatggttct togagaggat 2700
ggcgaagatg aaaatgaaga gggcactgca tcagagcatg ggggacagaa caaagaacca 2760
gccaagaaga aaaggaaaaa ataaatgaaa tgcttgagtt aatgtgaact ttggggcttc 2820
tgcttcattt ttacccaaca agcaacaatg ccccttgctc tgtagtccac accgatgttg 2880
gcatcttggt tctgaaccca ctgaattcaa ctgcaccttc agttagaagg aatcttcttg 2940
gcaggctcctg ctactgaaaa atggctggcc ttaggcaagc ccttttgcaa aaagcacagc 3000
tgaaagcctg agtttgggag cctgcaccca cccgatgaa gctccacggg agcaaataca 3060
gagcctccag gcagtgttat ggtccaggct ggcttcgttt ttccaaggag cctttggtga 3120
gttcaattat ctggtaaata tccagcgctt cacctgaaag atagtcaaaa ttggttagga 3180
tgccacctca agaactgtaa ctgagagctc agaagtgagc aaaggagctt aatgctaagg 3240
tcaaaaaggag agtgaaaggt tgagaacaat tgccacgaac ggtaatgtta catgttagga 3300
gggtctgttt tctttttata taagtgtgtc ttagatata tttaaataga aaataagctt 3360
totgatttac ttgtttggta tttaaagcac agtttgtttt tctgtcacct atagagtga 3420
agaatgcact ctatagaata aattctcttt aaacatt 3457

```

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 906

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 15

```

Met Ile Leu Glu Val Val Lys Asn Ser Val His Ser Trp Asp His Val
 1             5             10             15
Thr Gln Gly Leu Val Glu Leu Gly Phe Ile Leu Met Asp Ser Tyr Gly
             20             25             30
Pro Lys Lys Val Leu Asp Gly Lys Thr Ile Glu Thr Ser Pro Ser Leu
             35             40             45
Ser Arg Met Pro Asn Gln His Ala Cys Lys Leu Gly Ala Asn Ile Leu
             50             55             60

```

19/47

Leu	Glu	Thr	Phe	Lys	Ile	His	Glu	Met	Ile	Arg	Gln	Glu	Ile	Leu	Glu
65					70					75					80
Gln	Val	Leu	Asn	Arg	Val	Val	Thr	Arg	Ala	Ser	Ser	Pro	Ile	Ser	His
			85						90					95	
Phe	Leu	Asp	Leu	Leu	Ser	Asn	Ile	Val	Met	Tyr	Ala	Pro	Leu	Val	Leu
			100					105					110		
Gln	Ser	Cys	Ser	Ser	Lys	Val	Thr	Glu	Ala	Phe	Asp	Tyr	Leu	Ser	Phe
		115					120				125				
Leu	Pro	Leu	Gln	Thr	Val	Gln	Arg	Leu	Leu	Lys	Ala	Val	Gln	Pro	Leu
	130					135					140				
Leu	Lys	Val	Ser	Met	Ser	Met	Arg	Asp	Cys	Leu	Ile	Leu	Val	Leu	Arg
145				150					155						160
Lys	Ala	Met	Phe	Ala	Asn	Gln	Leu	Asp	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Val	Ala
			165					170						175	
Gly	Phe	Leu	Leu	Leu	Lys	Asn	Phe	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	Leu	Ser	
		180				185					190				
Ser	Ser	Gln	Cys	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Gln	Val	His	Val	Asp
		195				200					205				
Val	His	Ser	His	Tyr	Asn	Ser	Val	Ala	Asn	Glu	Thr	Phe	Cys	Leu	Glu
	210				215					220					
Ile	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Arg	Cys	Leu	Ser	Gln	Gln	Ala	Asp	Val	Arg
225				230					235						240
Leu	Met	Leu	Tyr	Glu	Gly	Phe	Tyr	Asp	Val	Leu	Arg	Arg	Asn	Ser	Gln
			245					250					255		
Leu	Ala	Asn	Ser	Val	Met	Gln	Thr	Leu	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Gln	Phe
		260						265					270		
Tyr	Glu	Pro	Lys	Pro	Asp	Leu	Leu	Pro	Pro	Leu	Lys	Leu	Glu	Ala	Cys
		275				280						285			
Ile	Leu	Thr	Gln	Gly	Asp	Lys	Ile	Ser	Leu	Gln	Glu	Pro	Leu	Asp	Tyr
	290					295					300				
Leu	Leu	Cys	Cys	Ile	Gln	His	Cys	Leu	Ala	Trp	Tyr	Lys	Asn	Thr	Val
305				310					315						320
Ile	Pro	Leu	Gln	Gln	Gly	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Phe
			325					330						335	
Tyr	Glu	Asp	Leu	Asp	Asp	Ile	Leu	Glu	Ser	Ile	Thr	Asn	Arg	Met	Ile
		340						345					350		
Lys	Ser	Glu	Leu	Glu	Asp	Phe	Glu	Leu	Asp	Lys	Ser	Ala	Asp	Phe	Ser
		355				360						365			
Gln	Ser	Thr	Ser	Ile	Gly	Ile	Lys	Asn	Asn	Ile	Ser	Ala	Phe	Leu	Val
	370					375					380				
Met	Gly	Val	Cys	Glu	Val	Leu	Ile	Glu	Tyr	Asn	Phe	Ser	Ile	Ser	Ser
385				390						395					400
Phe	Ser	Lys	Asn	Arg	Phe	Glu	Asp	Ile	Leu	Ser	Leu	Phe	Met	Cys	Tyr
			405					410					415		
Lys	Lys	Leu	Ser	Asp	Ile	Leu	Asn	Glu	Lys	Ala	Gly	Lys	Ala	Lys	Thr
		420						425					430		
Lys	Met	Ala	Asn	Lys	Thr	Ser	Asp	Ser	Leu	Leu	Ser	Met	Lys	Phe	Val
		435					440					445			

Ser Ser Leu Leu Thr Ala Leu Phe Arg Val Leu Leu Trp Arg Tyr Thr  
 450 455 460  
 Ser Ile Pro Thr Ser Val Glu Glu Ser Gly Lys Lys Glu Lys Gly Lys  
 465 470 475 480  
 Ser Ile Ser Leu Leu Cys Leu Glu Gly Leu Gln Lys Ile Phe Ser Ala  
 485 490 495  
 Val Gln Gln Phe Tyr Gln Pro Lys Ile Gln Gln Phe Leu Arg Ala Leu  
 500 505 510  
 Asp Val Thr Asp Lys Glu Gly Glu Glu Arg Glu Asp Ala Asp Val Ser  
 515 520 525  
 Val Thr Gln Arg Thr Ala Phe Gln Ile Arg Gln Phe Gln Arg Ser Leu  
 530 535 540  
 Leu Asn Leu Leu Ser Ser Gln Glu Glu Asp Phe Asn Ser Lys Glu Ala  
 545 550 555 560  
 Leu Leu Leu Val Thr Val Leu Thr Ser Leu Ser Lys Leu Leu Glu Pro  
 565 570 575  
 Ser Ser Pro Gln Phe Val Gln Met Leu Ser Trp Thr Ser Lys Ile Cys  
 580 585 590  
 Lys Glu Asn Ser Arg Glu Asp Ala Leu Phe Cys Lys Ser Leu Met Asn  
 595 600 605  
 Leu Leu Phe Ser Leu His Val Ser Tyr Lys Ser Pro Val Ile Leu Leu  
 610 615 620  
 Arg Asp Leu Ser Gln Asp Ile His Gly His Leu Gly Asp Ile Asp Gln  
 625 630 635 640  
 Asp Val Glu Val Glu Lys Thr Asn His Phe Ala Ile Val Asn Leu Arg  
 645 650 655  
 Thr Ala Ala Pro Thr Val Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Ala Glu Lys  
 660 665 670  
 Val Leu Glu Glu Val Asp Trp Leu Ile Thr Lys Leu Lys Gly Gln Val  
 675 680 685  
 Ser Gln Glu Thr Leu Ser Glu Glu Ala Ser Ser Gln Ala Thr Leu Pro  
 690 695 700  
 Asn Gln Pro Val Glu Lys Ala Ile Ile Met Gln Leu Gly Thr Leu Leu  
 705 710 715 720  
 Thr Phe Phe His Glu Leu Val Gln Thr Ala Leu Pro Ser Gly Ser Cys  
 725 730 735  
 Val Asp Thr Leu Leu Lys Asp Leu Cys Lys Met Tyr Thr Thr Leu Thr  
 740 745 750  
 Ala Leu Val Arg Tyr Tyr Leu Gln Val Cys Gln Ser Ser Gly Gly Ile  
 755 760 765  
 Pro Lys Asn Met Glu Lys Leu Val Lys Leu Ser Gly Ser His Leu Thr  
 770 775 780  
 Pro Leu Cys Tyr Ser Phe Ile Ser Tyr Val Gln Asn Lys Ser Lys Ser  
 785 790 795 800  
 Leu Asn Tyr Thr Gly Glu Lys Lys Glu Lys Pro Ala Ala Val Ala Thr  
 805 810 815  
 Ala Met Ala Arg Val Leu Arg Glu Thr Lys Pro Ile Pro Asn Leu Ile  
 820 825 830

21/47

Phe	Ala	Ile	Glu	Gln	Tyr	Glu	Lys	Phe	Leu	Ile	His	Leu	Ser	Lys	Lys
	835						840					845			
Ser	Lys	Val	Asn	Leu	Met	Gln	His	Met	Lys	Leu	Ser	Thr	Ser	Arg	Asp
	850					855					860				
Phe	Lys	Ile	Lys	Gly	Asn	Ile	Leu	Asp	Met	Val	Leu	Arg	Glu	Asp	Gly
865					870					875					880
Glu	Asp	Glu	Asn	Glu	Glu	Gly	Thr	Ala	Ser	Glu	His	Gly	Gly	Gln	Asn
			885						890					895	
Lys	Glu	Pro	Ala	Lys	Lys	Lys	Arg	Lys	Lys						
			900					905							

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 2283

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (99).. (1562)

&lt;400&gt; 16

```

gttccctgac tcggagtott agtgtgtcgt tatttggaca agaggcacat tgacccaatt 60
tggagacgta ttttggaaagg aggtgtgaaa aagacagcat gaactttacc ccaacacaca 120
cccctgtctg cagaaaagcga acagttgtct ccaaacgtgg tgttgccgtc agtgggtcca 180
ccaagaggag gggaatggca gattcactgg agtcaacccc ctgaccttcc cccgaagatc 240
gtctggccaa actccatcct tctaaggagc tcctggaata ttatcaaaag aagatggctg 300
agttgtaggc agaaaatgag gacttgctga agaaactgga actctacaaa gaagcttgtg 360
aaggacagca taaacttgaa tgtgatttgc agcagaggga ggaagagatt gctgaattgc 420
agaaagctct aagtgatatg caggtotgcc tottccagga acgggaacat gttttacgcc 480
tctactcaga aaatgaccga ctgagaatca gggagctaga agacaagaaa aagattcaga 540
atctcttggc tcttgtggga acagatgctg gagaagtgc ctatttttgt aaggagcctc 600
ctcaciaaagt caccattctc caaaagacta tccaggctgt aggtgaatgt gagcagagtg 660
aatcttcagc tttcaaagca gatcctaaaa taagcaaaag aagaccatcg agagagagaa 720
aagaaagttc tgagcattac caaagagaca tacagacact catcctacag gtggaagcac 780
tgcaggctca gctgggagag cagaccaaac ttctctgaga acaaattgaa gggctcatcg 840
aggacagacg gattcacctt gaggaataac aagttcagca ccagagaaat cagaacaaaa 900
tcaaagagct aaccaaaaat cttcaccaca ccaggaact gctctatgag agcaccaaaag 960
atittctgca actcagatct gaaaaccaaa ataaagagaa gtcattggatg cttgaaaaag 1020
ataatttgat gtcaaagatt aagcaatata ggggtgcagt taagaagaaa gaagataaaa 1080
ttggaaaagt gttgccgtt atgcatgaga gtcaccatgc tcaaagtga tatattaagt 1140
ccctaaaaga taagttagta caagagaaaa agctgtccaa tatgtaccaa gagcagtgc 1200
tttccttaga agaagaactt gccgaattc gtgaggaaga gggaatgagg agagagatct 1260
tcaaggatcg cactaacaag atggggaagc gtttacagat aatgacaaaa cgctatgagg 1320
cattggagcg tcgacgtatc ctggaagtag aaggctttta gacagatatt aaagttctcc 1380
gacagaaact gaaagacttg gagcaaatgt tgtataagga aacagttaat gccgggcaa 1440
accaggatct tgcccttctg tgtgaggtcc gtgacagcaa tagacgggca cataagatac 1500
aaggagaact gaagaatctt aagtcgaaag tgtttggctt ggagaatgaa cttagactct 1560

```

22/47

```

gttaatgtct acttttggaa atggccccc tttagaagag gtgtgcttct tgaaacctga 1620
ggacaaggctc atctgctgcc agaaaatgta aacctgagtt gactagagtg gtggtattca 1680
ttattgtaaa gacagcttga agaatcgggg accactagga aagcttttct tgcatactca 1740
gottgcttta tcatttttgc tgtcctttta acatttgcga ggagtagggg cctgggtcctg 1800
aatgacttgg aggccttcat tatttatcct gtctgtattg accggttttt gttttttcag 1860
aaggcagtga tgctgaaaac ttaggaagaa ggtattttgc aataagcttg gctgagtgtc 1920
catgggaaga atactttccc taaagagaga gaagcactca cagaggctgc ctttctcctg 1980
agctcgggga gaaggcagca catcacaacc tgtcacattg aaataggcgc tcattctgct 2040
atttcacctt ccgtcctgag cagagcctga attacgtttt tgggcaattt catggtgttt 2100
caccagaggg cgctagagac tcaaacgaaa tgtccatctg gaaagattcg ggagacactt 2160
tgccgagggg atgaagctga gatgatgctt gtatggaaag tttgatattt ttatcagtca 2220
catggctttt gaaaaatgat gtatatattt taaattaact attttcaata aaatatttca 2280
ctc

```

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 488

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 17

```

Met Asn Phe Thr Pro Thr His Thr Pro Val Cys Arg Lys Arg Thr Val
  1           5           10           15
Val Ser Lys Arg Gly Val Ala Val Ser Gly Pro Thr Lys Arg Arg Gly
  20           25           30
Met Ala Asp Ser Leu Glu Ser Thr Pro Leu Pro Ser Pro Glu Asp Arg
  35           40           45
Leu Ala Lys Leu His Pro Ser Lys Glu Leu Leu Glu Tyr Tyr Gln Lys
  50           55           60
Lys Met Ala Glu Cys Glu Ala Glu Asn Glu Asp Leu Leu Lys Lys Leu
  65           70           75           80
Glu Leu Tyr Lys Glu Ala Cys Glu Gly Gln His Lys Leu Glu Cys Asp
  85           90           95
Leu Gln Gln Arg Glu Glu Glu Ile Ala Glu Leu Gln Lys Ala Leu Ser
 100           105           110
Asp Met Gln Val Cys Leu Phe Gln Glu Arg Glu His Val Leu Arg Leu
 115           120           125
Tyr Ser Glu Asn Asp Arg Leu Arg Ile Arg Glu Leu Glu Asp Lys Lys
 130           135           140
Lys Ile Gln Asn Leu Leu Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Gly Glu Val
 145           150           155           160
Thr Tyr Phe Cys Lys Glu Pro Pro His Lys Val Thr Ile Leu Gln Lys
 165           170           175
Thr Ile Gln Ala Val Gly Glu Cys Glu Gln Ser Glu Ser Ser Ala Phe
 180           185           190
Lys Ala Asp Pro Lys Ile Ser Lys Arg Arg Pro Ser Arg Glu Arg Lys
 195           200           205
Glu Ser Ser Glu His Tyr Gln Arg Asp Ile Gln Thr Leu Ile Leu Gln

```

23/47

210	215	220			
Val Glu Ala Leu Gln	Ala Gln Leu Gly Glu Gln Thr Lys Leu Ser Arg				
225	230	235			240
Glu Gln Ile Glu Gly Leu Ile Glu Asp Arg Arg Ile His Leu Glu Glu					
	245	250			255
Ile Gln Val Gln His Gln Arg Asn Gln Asn Lys Ile Lys Glu Leu Thr					
	260	265			270
Lys Asn Leu His His Thr Gln Glu Leu Leu Tyr Glu Ser Thr Lys Asp					
	275	280			285
Phe Leu Gln Leu Arg Ser Glu Asn Gln Asn Lys Glu Lys Ser Trp Met					
	290	295			300
Leu Glu Lys Asp Asn Leu Met Ser Lys Ile Lys Gln Tyr Arg Val Gln					
305	310	315			320
Cys Lys Lys Lys Glu Asp Lys Ile Gly Lys Val Leu Pro Val Met His					
	325	330			335
Glu Ser His His Ala Gln Ser Glu Tyr Ile Lys Ser Leu Lys Asp Lys					
	340	345			350
Leu Val Gln Glu Lys Lys Leu Ser Asn Met Tyr Gln Glu Gln Cys Ile					
	355	360			365
Ser Leu Glu Glu Glu Leu Ala Arg Ile Arg Glu Glu Glu Gly Met Arg					
	370	375			380
Arg Glu Ile Phe Lys Asp Arg Thr Asn Lys Met Gly Lys Arg Leu Gln					
385	390	395			400
Ile Met Thr Lys Arg Tyr Glu Ala Leu Glu Arg Arg Arg Ile Leu Glu					
	405	410			415
Val Glu Gly Phe Lys Thr Asp Ile Lys Val Leu Arg Gln Lys Leu Lys					
	420	425			430
Asp Leu Glu Gln Met Leu Tyr Lys Ala Thr Val Asn Ala Arg Ala Asn					
	435	440			445
Gln Asp Leu Ala Leu Leu Cys Glu Val Arg Asp Ser Asn Arg Arg Ala					
	450	455			460
His Lys Ile Gln Gly Glu Leu Lys Asn Leu Lys Ser Lys Val Phe Gly					
465	470	475			480
Leu Glu Asn Glu Leu Arg Leu Cys					
	485				

<210> 18  
 <211> 2593  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (247).. (1092)

<400> 18  
 gtcttctcgg tcacgttttc tgttatattt gcctatgtag ctgatgtcac tcaggagcac 60



```

gagcgaagta cagcttatgg atgggtctca gccacctttg cggctagtct tgtcagcagc 120
ccggccattg gagcatatct ttctgccagt tacggagaca gcctcgttgt gctgggtggcc 180
acagtgggtg ctcttctgga catctgcttc atcttagtgg ctgttccaga atctctgcct 240
gagaaaaatga gaccgggttc ctggggagct cagatttctt ggaaacaagc agacctttt 300
gcgtcgttga agaaagtggg aaaagattct actgtcttac taatctgcat caccgtgttt 360
ctttcatacc ttctgaagc tggacagtat tcaagttttt ttctctatct caggcaggtc 420
ataggttttg gatctgttaa aattgcagca ttcatagcta tggtaggaat tctgtctatt 480
gtggctcaga cggcctttct tagcatcttg atgagatcat taggaaataa gaatactgtc 540
ctccttggct tgggcttcca gatgctccag ttagcctggg acggttttgg atcacaggcc 600
tggatgatgt gggcagcagg gaccgtggct gccatgtcca gcatcacgtt tccggcaatc 660
agtgccctcg tcactcggaa tgcagagtca gatcagcaag gatttgccca ggggatcata 720
actggaataa gaggactatg caatggcctg gggccagcac tgtatggctt catattctac 780
atgttccatg tggaactgac tgagttgggc ccgaaattga attctaacaa cgttcccctg 840
cagggagctg tcatcccagg cccgccgttt ttatttgggg catgtatagt ccttatgtct 900
tttctggttg ccttattcat tcctgaatac agtaaagcca gtggagtcca aaaacacagt 960
aacagcagca gcggcagcct gaccaacacc ccagaacggg gcagtgatga ggacattgag 1020
ccactactgc aagacagcag catctgggag ctctcttcat ttgaggagcc tgggaatcag 1080
tgcactgagc tgtaaaactcg gcagaaagtg ggattctgca tacgccatct ctgagagcca 1140
tggagggagc cacaccctcg gtgacttcat ggtgctggat gggagacgct agcggcatcc 1200
ttcagggcca agtttgataa ataccaccgc catcattctg ctcatcctcc tcctgttttt 1260
tttttctct tacattcttt ttttttttcc tgtttataca ttagaacaag ataagatttg 1320
aaataacttc ttgcaaataa tgtgcaactc ccaaggtgaa actcaaatag aaaaagtcac 1380
ctctctggta gaaaggatgg ctttctgtga atgactatag agtaagagtg gcagcaatct 1440
ttccatgcc ttttcagcag aaggcacaga acagttagcg gactgccatc tctggcaaga 1500
tttcaggtaa agaattctct ctttaatttct accttctgtt ttctctgaat cagcccatag 1560
gtgttgatga gtggccactc ttaaagagtc actcagtatc agggatctac tgtctttgtt 1620
caaaggtaaa ataaaaacct agtctccttt tattctactt tctattctta gctagaatga 1680
aactcagcat atatacactt ctggacataa taatattgaa tagtaattac ctttactaga 1740
tgaaagaaat tttcattaca aacttaaate atgtaaaact caacaactca gattcctgga 1800
cctggtgtcc tggttgggtc caaggtgatt ttacagaaga aaaaaacaac tcaagcattc 1860
tgggtggcaac atagagattg taggctgctt ctaagaaagt tattaacaat ttggaaattc 1920
ctaagtagga tgagagttag taactggata cgagtgaagt ttatatccaa gttcagactc 1980
aaaggcatia ttatgatttg cttcttccca tgtcttccat gtctgtcttc tcaaagtttt 2040
tctcatccat cactctctg ccttaactgc tctgagtatg catttgtttt caattcatct 2100
ttatttcaat ctgtttaact tttgaatcgc atgggaatac gcacattaag ttcttttcta 2160
aaataagggt ttatgaagct gagtttcacg ataagtgtct tgctattttt tgagatgttt 2220
tatggacaaa gaaaacttta cagatttata tgtatttttg tgcaccagta aatggaccat 2280
taactagggc ccacctttaa cagagcacc ctttgaaagt tttataggta tgaaatatat 2340
gtagatatit gtaaagggtt ttaatttttt ttttgatggg gtgctgtgta aatcttgtat 2400
ttataaatgt aatgaaggta ttgacagaaa aaaatatata caacttttat aaaggattgt 2460
gtactgactg aatacattta aaagaaaata tattttgaaa cctgttctgc tatgaacaga 2520
gataacatat ctttttacta tgctattgggt ttttaggtta agcttcttaa tgcataataa 2580
atttacagtg gtt 2593

```

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 282

&lt;212&gt; PRT

25/47

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 19

```

Met Arg Pro Val Ser Trp Gly Ala Gln Ile Ser Trp Lys Gln Ala Asp
 1           5           10           15
Pro Phe Ala Ser Leu Lys Lys Val Gly Lys Asp Ser Thr Val Leu Leu
          20           25           30
Ile Cys Ile Thr Val Phe Leu Ser Tyr Leu Pro Glu Ala Gly Gln Tyr
      35           40           45
Ser Ser Phe Phe Leu Tyr Leu Arg Gln Val Ile Gly Phe Gly Ser Val
      50           55           60
Lys Ile Ala Ala Phe Ile Ala Met Val Gly Ile Leu Ser Ile Val Ala
      65           70           75           80
Gln Thr Ala Phe Leu Ser Ile Leu Met Arg Ser Leu Gly Asn Lys Asn
          85           90           95
Thr Val Leu Leu Gly Leu Gly Phe Gln Met Leu Gln Leu Ala Trp Tyr
          100          105          110
Gly Phe Gly Ser Gln Ala Trp Met Met Trp Ala Ala Gly Thr Val Ala
      115          120          125
Ala Met Ser Ser Ile Thr Phe Pro Ala Ile Ser Ala Leu Val Thr Arg
      130          135          140
Asn Ala Glu Ser Asp Gln Gln Gly Val Ala Gln Gly Ile Ile Thr Gly
      145          150          155          160
Ile Arg Gly Leu Cys Asn Gly Leu Gly Pro Ala Leu Tyr Gly Phe Ile
          165          170          175
Phe Tyr Met Phe His Val Glu Leu Thr Glu Leu Gly Pro Lys Leu Asn
          180          185          190
Ser Asn Asn Val Pro Leu Gln Gly Ala Val Ile Pro Gly Pro Pro Phe
          195          200          205
Leu Phe Gly Ala Cys Ile Val Leu Met Ser Phe Leu Val Ala Leu Phe
      210          215          220
Ile Pro Glu Tyr Ser Lys Ala Ser Gly Val Gln Lys His Ser Asn Ser
      225          230          235          240
Ser Ser Gly Ser Leu Thr Asn Thr Pro Glu Arg Gly Ser Asp Glu Asp
          245          250          255
Ile Glu Pro Leu Leu Gln Asp Ser Ser Ile Trp Glu Leu Ser Ser Phe
          260          265          270
Glu Glu Pro Gly Asn Gln Cys Thr Glu Leu
      275          280

```

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 4222

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (351).. (941)

&lt;400&gt; 20

```

ttgttaaactt tgtcaaagat cagggttggtg taggtttttg gottttatttc taggttctct 60
actttgtttc atttgtctat gtgtctgttt ctataccagt accatgctgt ttttgttact 120
gtactcttct agtatagttt gaagttaggt agagtgcac ttccagcttt tttttttttt 180
tcttaagggtt ggcttggcta tttgggctct tttttggttc catatgaact ttaaaagttt 240
ttatttttct aattctctga agaattgtcag tagttcaatg ggaatagcat tgaatctatg 300
aattacttag ggccataatgc ccatattcat gatactgatt ctccctctcc atgagcatgg 360
aatatttctc catctgtttt gtgtccactc tgatttctct gagcagttgt ttgtggttct 420
ccttgaagag gtcccttcaat ttttttctta gctgtattcc taggtatttt tttctctttg 480
tagcaaagtgt gaatgaaagt tcattcatga ttgtctccc tgccttgcctg ttgtttgtgc 540
atgggaatgc tagctacttt tgcacattga ttttatatcc tgagattttg ctactgttgc 600
ttatcacctt aagaagcttt gggcctgaga caatgaggtt ttctagatgt aggatcaggt 660
catctgcaaa caaagataat ttgacttcct ctctttctat tagaatactc tttatttctt 720
cctctggcct gatttttctg gccaaaggctt ctgatactat attgaatggg agtggtgaaa 780
gagggcattc ttttcttgtg ccagttttca ggtggaacgt ttctagcttt tgcacattca 840
gtatgatatt ggctgtgggt ttgttgtata tggctcttat tattttcagg tatgtttctt 900
cacttcctag ttatttgaga attttaaacc tgaaagaatg ctgaatttta ttggatgctt 960
tttctgcatt tattgagata atcatgttgt ttttgtattt agttctcttt atgtgatgag 1020
tcacatttat tgatttgcatt atgttgaatc aaccttgcatt cctggggaca aagccaactc 1080
cattgtttgc gatgaacttt ttaatgtgct gctggatttg ttttgccagt attttattga 1140
ggatttttgc acagtgttta ccaaagacat tggcatgatg tgttgttgtt gttgttgttg 1200
ttgtagtato tatgttaggt ttttggtatct ggatgatgct ggctgatag aatgagttag 1260
agagaacttc tttgtcttca attttttttg gatggtttta ggagaaaagg taccatctcc 1320
tctttgtacc tctgtcctaa ttcagcttgc ttggttaggt agtttttact gcctcagttt 1380
cagaacacat tattgatcta ttcagggttc agtcttgttg agggtttatt ttgcaaggaa 1440
attgtctatt tcttctagat tttctgggtt atgtgcatac atatgtttat agtgttctct 1500
gattgttgtt catatttcca tgggatcagt gatgatatct ccttattat ttctaattgt 1560
gtttggttct cttttctttt cttattttat tgcctagcta gtgttccatc tagtttatta 1620
atttttttca taaaaacagc tccctgattt gttgactttt ttttttgga gagttttcag 1680
tgtctctatc tccctcagct ctactttgat cttggttatt tcttgttttc tgctaccttt 1740
ctggttagtt ttcacttggg tttctagttc ttttcatcaa gatgttaggc tgttaatttt 1800
agatcttcta gtttctcttt tttttcttct tgtggcagag tctcactctg tcaccaggc 1860
tggagtacag tggcatgac tccgctcact gcaacctcca cttctcagtt ttaagtgatt 1920
tctgctgtct cagcttcttg agtagctggg attacagatg tgcatacaca aaaccagcta 1980
atttttgaat tttttttgta gaggtgggggt tttgttgtgt ggtccagact ggtcttgaac 2040
atctggcctt aagtgatttg cctaccccag cctcccaaag tgcctggaact acaggcatga 2100
gccaccacac ccagcccttt ctatcttttt gatgtggaca ttagtgctat aaatttccct 2160
cttttcttgg tttccagtga ttattttatt ctatcttggg gagtcatcag ggaaataatc 2220
ttaaatttac aatcaacata tagtttaaat ccatataatt gtgtgagaag aaccttttgt 2280
tatttgaagg tgatgtttga aagattttct aacggtgcct tttagttagt cttaaatttc 2340
taattgtagt taaaaacatg ccattgtcat ttctgacatt ttaagtatat ggtttagaag 2400
tggttagtat agttctattg ttttgcagta ggttttagat aatttgtgtc ttacaaaagt 2460
aaaagtgaat actcattact tatgaaagaa gttagtttagc ttgccttagg tagatagcaa 2520
gagaagagtc cctggaaaagt ccctggctcag tgcctcatcc ctgcataaca tataaagaag 2580
cctggaaaaa atcaagctgc agacactaac aagggaacta gcataatgtt ttgtgcttgg 2640
ggacatgccc gtggctgcac agatagaaaa acctctggcc catttggata aaaacttcta 2700

```

27/47

```

gaaacctcca gctcactcag ataaaggaac aagaacgacc tagcatagaa atgcctttgt 2760
ttggccaggc acggtggatc atgcctgtaa ttccaacaat gtcggaggca gctgtgggcg 2820
gatcatctga ggtcgggagt ttgagaccag catgaccaag atggacaaac tctgtcttta 2880
ctaaaaatac aaaactagcc aggcattggtg ctgcatgcct ataatcccag ctacttggga 2940
ggctgaggca ggagaatcgc tagaaccag gaggcggagg tttctgtgag ccgagatcgc 3000
accattacac tccaggctgg gcaacaagag caaaactgca aaaaaaata aaaataaata 3060
aaaaaagaaa gtacatctca aaaaaagaa agacaagaaa aagaaaaaaa agaagcactt 3120
ttgtctttgt acagtcagtg ggctcccagg aaaatgttcc ttctcttttt gttggcatgg 3180
gcactgtggg atctggtgca ttccggtcga cactctcggt tatttggact gtaagtctga 3240
cctctatgaa taattacttc agaccctgag tgctcccggg ccaagctcct tggccaaact 3300
ttcaccttag ctctgataa gtcttgggcc aagctaagca gcacttatca atcatccctt 3360
cagctcctga ttgatccggg gccaaaggcc tgggccaagc tgagccacac gtttttcaag 3420
acagcctgtg aactaggcac atatccttcc ctccccagtc cataaaaacc ctggaccag 3480
cctcgtagag ggcaccactt tcagacacct atctctgctg gcaaagagct ttcttctctt 3540
gcttcttaaa ctttcactcc aacctcacct ttgtgttcac gctccttaat ctcttagag 3600
gtagaacaaa gaactctgga tgttatctca gactacgaga gactgttaca tcttgggtgca 3660
ctgctgagac tacgacactt ggtttctttg agtttgacta aatattttac atgagtgtaa 3720
ttatacagct ttcttttttg actgtcttat ttactttaac agaattgttt gaagatttgt 3780
ccttatttga gtacttttca agatttcctt atttttaagg ctgaatgcta tcccagtgat 3840
tgtacgtgcc ctgtttgctg aatctactca tccttaaggg tacatttgct tccaggtaac 3900
atgttttgtga gtaatactac aatgtgcata tatctattcc atgttctgct ttgtctgttt 3960
gggatatttt tcatacactg attcagtacc ttgtgtattc ccttgctttt gttgtctcat 4020
ccgttgatgc tacgtccccc aaattattgc cagcaccagt tgtaatgaag cttcaccctt 4080
ctgtattgtg ctaggaattt tacagctata ggttttacat tatagtcttc attcattttt 4140
taaaattgac acatgtaatt gtgcataatt tggggaaaca attatatata tgtgttgtat 4200
aacaataaaa atcagtactt ct 4222

```

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 197

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 21

```

Met Ser Met Glu Tyr Phe Ser Ile Cys Phe Val Ser Thr Leu Ile Ser
 1             5             10             15
Leu Ser Ser Cys Leu Trp Phe Ser Leu Lys Arg Ser Phe Thr Phe Phe
          20             25             30
Leu Ser Cys Ile Pro Arg Tyr Phe Phe Leu Phe Val Ala Asn Val Asn
          35             40             45
Glu Ser Ser Phe Met Ile Cys Leu Pro Ala Cys Leu Leu Phe Val His
          50             55             60
Gly Asn Ala Ser Tyr Phe Cys Thr Leu Ile Leu Tyr Pro Glu Ile Leu
          65             70             75             80
Leu Leu Leu Leu Ile Thr Leu Arg Ser Phe Gly Pro Glu Thr Met Arg
          85             90             95
Phe Ser Arg Cys Arg Ile Arg Ser Ser Ala Asn Lys Asp Asn Leu Thr
          100             105             110

```

28/47

Ser Ser Leu Ser Ile Arg Ile Leu Phe Ile Ser Ser Ser Gly Leu Ile  
           115                          120                          125  
 Phe Leu Ala Lys Ala Ser Asp Thr Ile Leu Asn Gly Ser Gly Glu Arg  
           130                          135                          140  
 Gly His Ser Phe Leu Val Pro Val Phe Arg Trp Asn Val Ser Ser Phe  
 145                          150                          155                          160  
 Cys Thr Phe Ser Met Ile Leu Ala Val Gly Leu Leu Tyr Met Ala Leu  
                           165                          170                          175  
 Ile Ile Phe Arg Tyr Val Ser Ser Leu Pro Ser Leu Leu Arg Ile Leu  
                           180                          185                          190  
 Asn Leu Lys Glu Cys  
           195

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 2866

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (66).. (1025)

&lt;400&gt; 22

tatcatatac tttatctcgg gccagactg tgggtggtga atatactcat gacagcaaca 60  
 ccgatatgtc tcagattggc cggctgactg aaagcccat tgattttgta gtaactgaca 120  
 cggttcctgg aagtcaaagt aattctgata cacagtcagt acaaagcact atatcaagat 180  
 ttgcctgcag aatcatatgt gaacggaatc ctccctttac agcacggatt tatgctgcag 240  
 gatttgactc atcaaaaaac atctttcttg gggagaaggc tgccaaatgg aagacatcag 300  
 atggacagat ggatggcttg accactaatg gtgttcttgt gatgcatcca cgcaatgggt 360  
 tcacagaaga ctccaagcct ggaatatgga gagaaatata ggtgtgtgga aatgtattta 420  
 gcctacgtga aaccagatcg gctcagcaga gaggaaaaat ggtggaaatt gaaaccaatc 480  
 agttacaaga tggctcgtta attgacctct gtgggtgaac attgttatgg cgtactgcag 540  
 aaggccttcc ccacactcct accgtgaagc atttagaagc ttttaagacag gaaatcaatg 600  
 cagcacgacc tcagtgcctt gtagggttca acacactagc atttcctagt atgaagagga 660  
 aagacgttgt agatgaaaaa caaccatggg tatatctaaa ctgcggccat gtacatggct 720  
 atcataactg gggaaacaaa gaagaacgtg atggaaaaga togtgaatgt cctatgtgta 780  
 ggtctgttgg tccctatgtt cctctgttggc ttggatgtga agctggattt tatgtggacg 840  
 ccggccctcc aacccatgcg tttagccctg gtgggcatgt gtgttcagaa aagacaactg 900  
 cctatttggtc ccagatccca cttcctcatg gtactcatac ttttcatgca gcctgtccct 960  
 tttgtgcaca tcagttggct ggtgaacaag gctacatcag acttattttt caaggacctc 1020  
 tagactaaca gaccattgtc ttgcaggact acattataaa tttataagct aagtgaattg 1080  
 ggttttcgaa cctgttgtcc acgtcacagt tttctgtctc tggtcatttg cattaagatg 1140  
 aagaattttt taaaacattt ataataaata gtagcaattt ctgagcaaaa atctgggaaa 1200  
 ctcaagcaaa ggaatttctg aaagtatcag tcttctgaat totgagtttt gaaaatatat 1260  
 tttgaggaga aaaagacata gtctaatttg atgccttcct tttagtgttt ttgaatcacc 1320  
 tatcctcagt gctgaaattg ttttgtataa ctgagggtac tgttggttca aactatgta 1380  
 gtttacagtt tgttgcaaac attgtaaaat acagcgacat gtatattaac ttttttctat 1440

```

ttatctttat tatagaaaat accttagaat gttcttgata gagtagcatg gtaacgatgg 1500
tgtcacaccc ttggtgtgaa tggtagctta gtgagcaacc tagctcaagg atttgcaaag 1560
ttaggaagaa ggacgagaga gcctctctcc ccaccccaat ctaaatatgg aatttggttaa 1620
attagaatac ttgttaattt gtaagaccaa attcatacta attaccgcg tgaaagggtgt 1680
ttgtttttta caacattgaa gataatcagg aaagatTTTT tcttaatgtt tctctcgagc 1740
gtagtactat aacaaactta atgctaagaa acattttata tgctcctttg gatatgcaat 1800
ttaatctaga ttatctatTT tctctccatg ataactaatc tgTTTTtagt atcagcagca 1860
tttggcaagt ttatTTTTtg gatataaact gtggttcctc tgttcactgt ttctagaaaa 1920
aatcatttgc cataagaaaa agtataaatt agcaagaaag gagagtgact tgatttgctt 1980
ttggaaaaag aaatgcttaa ttaattattc tgtatttggc cttattcggg cattaggaaa 2040
tctagagatc taaaggttg aatgacaata gtgccccgt ttttagcaga ccagccttaa 2100
ctctgggttt gaatcctaag gagattgcca cagtgcactc taaggaaatg tttggttggc 2160
agatgagcac caatgactgc agcgtggagt gacgcactgc atggtctgtt tattctctaa 2220
ttccaatatg tcttttgctt ccagaagcaa gaaaagtttc tctctctccc tcttcccac 2280
ccttttttca aaggcaccac aagtatagac agttgcacta catcaaactt ttttttgaca 2340
ctttagagaa ccagtacact ttttagattag acagtatctt cttttaatat tttgatttgt 2400
tttcttttag tttgaaaagt tgtataatac ttaactgact gtagcaaatg tttatatgtg 2460
gtagcatacc ttttaattat cctattacaa aactgttctg aattttcttt tggtttttaa 2520
aaaacaaaac ttgttgctta gaagccatga attattttat tttacttcaa ctgtcgaaac 2580
ttccttgttt taaaaaatga tcatttgggt tcaactcagga aatgcatgtc aggaaacttg 2640
tattataagt ttattagtgt tgatgtatca gtaactgctg ttaccccttt ttcaaagaaa 2700
tgtaattgat tttgaagttt tctagattgt cacatgcttt gtgactaatg caagaaagca 2760
agtctgtgt tgtatttgtt ctagtcatTT ttattcaggc tatatatattg agcttaattt 2820
ttatttgcaa ttaatttatt taaactaagt aaatactttt caaaat 2866

```

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 320

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 23

```

Met Ser Gln Ile Gly Arg Ser Thr Glu Ser Pro Ile Asp Phe Val Val
  1             5             10             15
Thr Asp Thr Val Pro Gly Ser Gln Ser Asn Ser Asp Thr Gln Ser Val
      20             25             30
Gln Ser Thr Ile Ser Arg Phe Ala Cys Arg Ile Ile Cys Glu Arg Asn
      35             40             45
Pro Pro Phe Thr Ala Arg Ile Tyr Ala Ala Gly Phe Asp Ser Ser Lys
      50             55             60
Asn Ile Phe Leu Gly Glu Lys Ala Ala Lys Trp Lys Thr Ser Asp Gly
      65             70             75             80
Gln Met Asp Gly Leu Thr Thr Asn Gly Val Leu Val Met His Pro Arg
      85             90             95
Asn Gly Phe Thr Glu Asp Ser Lys Pro Gly Ile Trp Arg Glu Ile Ser
      100            105            110
Val Cys Gly Asn Val Phe Ser Leu Arg Glu Thr Arg Ser Ala Gln Gln
      115            120            125

```

30/47

Arg Gly Lys Met Val Glu Ile Glu Thr Asn Gln Leu Gln Asp Gly Ser  
 130 135 140  
 Leu Ile Asp Leu Cys Gly Ala Thr Leu Leu Trp Arg Thr Ala Glu Gly  
 145 150 155 160  
 Leu Pro His Thr Pro Thr Val Lys His Leu Glu Ala Leu Arg Gln Glu  
 165 170 175  
 Ile Asn Ala Ala Arg Pro Gln Cys Pro Val Gly Phe Asn Thr Leu Ala  
 180 185 190  
 Phe Pro Ser Met Lys Arg Lys Asp Val Val Asp Glu Lys Gln Pro Trp  
 195 200 205  
 Val Tyr Leu Asn Cys Gly His Val His Gly Tyr His Asn Trp Gly Asn  
 210 215 220  
 Lys Glu Glu Arg Asp Gly Lys Asp Arg Glu Cys Pro Met Cys Arg Ser  
 225 230 235 240  
 Val Gly Pro Tyr Val Pro Leu Trp Leu Gly Cys Glu Ala Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Val Asp Ala Gly Pro Pro Thr His Ala Phe Ser Pro Cys Gly His Val  
 260 265 270  
 Cys Ser Glu Lys Thr Thr Ala Tyr Trp Ser Gln Ile Pro Leu Pro His  
 275 280 285  
 Gly Thr His Thr Phe His Ala Ala Cys Pro Phe Cys Ala His Gln Leu  
 290 295 300  
 Ala Gly Glu Gln Gly Tyr Ile Arg Leu Ile Phe Gln Gly Pro Leu Asp  
 305 310 315 320

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 2374

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (66).. (1532)

&lt;400&gt; 24

gctccaactc ctgcagagct gagccggagg ggaatccgga agggacacgc tgaacaggca 60  
 cagaaatgaa taaaagtcgc tggcagagta gaagacgaca tgggagaaga agccaccagc 120  
 agaacccttg gttcagactc cgtgattctg aagacaggtc tgactcccag gcagcacagc 180  
 ccgctcacga ttccggctac ggtgatgaag agtctccgtc aacctcgtct ggcacagctg 240  
 ggacctcctc tgtgccaggg ctacctgggt tttactttga ccctgaaaag aaacgctact 300  
 tccgcttgct ccctggacat aacaactgca accccctgac gaaagagagc atccggcaga 360  
 aggagatgga gagcaagaga ctgcggctgc tccaggaaga agacagacgg aaaaagattg 420  
 ccaggatggg atttaatgca tcttccatgc tacgaaaaag ccagctgggt tttctcaacg 480  
 tcaccaatta ctgccattta gccacagagc tgcgtctcag ctgcatggag aggaaaaagg 540  
 tccagattcg aagcatggat ccctccgcct tggcaagcga ccgatttaac ctcatactgg 600  
 cagataccaa cagtgaccgg ctcttcacag tgaacgatgt taaagttgga ggctccaagt 660  
 atggtatcat caacctgcaa agtctgaaga cccctacgct caaggtgttc atgcacgaaa 720

31/47

```

acctctactt caccaaccgg aaggatgaatt cgggtgtgctg ggccctcgctg aatcacttgg 780
attcccacat tctgctatgc ctcatgggac tcgcagagac tccaggctgt gccaccctgc 840
tcccagcatc actgttcgtc aatagtcacc cagcaggaat agaccggcct ggcattgctct 900
gcagtttccg gatccctggg gacctgtcct gtgcctgggc cctgaatatc caagcaaata 960
actgcttcag tacaggcttg tctcggcggg tctgtttgac caacgtggtg acgggacacc 1020
ggcagtcctt tgggaccaac agtgatgtca tggctcctct gctgtttaat ggctgccgct 1080
ctggggaaat ctttgccatt gatctgcgtt gtggaaatca aggcaaggga tgggaaggcca 1140
cccgctgtt tcatgattca gcagtgcct ctgtgcggat cctccaagat gagcaatacc 1200
tgatggcttc agacatggct ggaaagatca agctgtggga cctgaggacc acgaagtgcg 1260
taaggcagta cgaaggccac gtgaatgagt acgcctacct gccctgcat gtgcacgagg 1320
aagaaggaat cctgggtggca gtgggcccagg actgctacac gagaatctgg agcctccacg 1380
atgcccgctt actgagaacc ataccctccc cgtaccctgc ctccaaggcc gacattccca 1440
gtgtggcctt ctgctgcgg ctggggggct cccggggcgc gccggggctg ctcatggctg 1500
tcgggcagga cctttactgt tactcctaca gctaattctg cagggcacag cccagagcca 1560
tgtggatttg acttacggga gtaaagcgta actttttact gcatctaata agggtgtttt 1620
aagtgcactt cagtgtacac agatcccatc ctctggctgc taggagagaa gtgctgaatg 1680
ttccgtgttg agatgctcag gaaagtattt tgagttaaat tgctggctga gagagcttgg 1740
aagtcctttt cataaaaggc acctctttcc ttttcttatt gaattcttag aacttagtta 1800
accctccctg cttttcttta acaaaaagga cttttctaag gactgaagat tggcaaaaac 1860
gaaaagcttc ttctccaag agccattga agaagcccag tgatgagaag gtgagatggg 1920
ttgagtcctc ggtgcctggg tagcaggaag aaagacctgc atcctgcata tgtacttggg 1980
gaagccagcg gagaggacgg ggaggttact tctctaagtt tctgcagaaa tattgaaggc 2040
tgagatttgg aatccttaaa cttggccttc tcaaaactcag cagcagatct ccgggattct 2100
gotgttatta tccaaaggcg ttggaaggaa agatggatct tcttacatgc tagaagtttt 2160
aaacggctct taacatgcct ttgttcaagc acctccaga atgtaagggt cagcagctct 2220
ggtttctatt acggtgactt gaatgtcaga ttcaagggcc cggcgtcaaa ggaaattggg 2280
tttgactttt tgtaatctag gagcgacagt tcgtgagatg tttattcagt gttaaagago 2340
ctgtttttct accaaacaat aaaaccaaga gaag 2374

```

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 489

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 25

```

Met Asn Lys Ser Arg Trp Gln Ser Arg Arg Arg His Gly Arg Arg Ser
 1             5             10             15
His Gln Gln Asn Pro Trp Phe Arg Leu Arg Asp Ser Glu Asp Arg Ser
             20             25             30
Asp Ser Gln Ala Ala Gln Pro Ala His Asp Ser Gly Tyr Gly Asp Asp
             35             40             45
Glu Ser Pro Ser Thr Ser Ser Gly Thr Ala Gly Thr Ser Ser Val Pro
             50             55             60
Gly Leu Pro Gly Phe Tyr Phe Asp Pro Glu Lys Lys Arg Tyr Phe Arg
             65             70             75             80
Leu Leu Pro Gly His Asn Asn Cys Asn Pro Leu Thr Lys Glu Ser Ile
             85             90             95

```



32/47

Arg	Gln	Lys	Glu	Met	Glu	Ser	Lys	Arg	Leu	Arg	Leu	Leu	Gln	Glu	Glu	
			100					105					110			
Asp	Arg	Arg	Lys	Lys	Ile	Ala	Arg	Met	Gly	Phe	Asn	Ala	Ser	Ser	Met	
		115					120					125				
Leu	Arg	Lys	Ser	Gln	Leu	Gly	Phe	Leu	Asn	Val	Thr	Asn	Tyr	Cys	His	
	130					135					140					
Leu	Ala	His	Glu	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Met	Glu	Arg	Lys	Lys	Val	Gln	
145					150					155					160	
Ile	Arg	Ser	Met	Asp	Pro	Ser	Ala	Leu	Ala	Ser	Asp	Arg	Phe	Asn	Leu	
			165						170					175		
Ile	Leu	Ala	Asp	Thr	Asn	Ser	Asp	Arg	Leu	Phe	Thr	Val	Asn	Asp	Val	
		180						185					190			
Lys	Val	Gly	Gly	Ser	Lys	Tyr	Gly	Ile	Ile	Asn	Leu	Gln	Ser	Leu	Lys	
	195						200					205				
Thr	Pro	Thr	Leu	Lys	Val	Phe	Met	His	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Thr	Asn	
	210					215					220					
Arg	Lys	Val	Asn	Ser	Val	Cys	Trp	Ala	Ser	Leu	Asn	His	Leu	Asp	Ser	
225				230						235				240		
His	Ile	Leu	Leu	Cys	Leu	Met	Gly	Leu	Ala	Glu	Thr	Pro	Gly	Cys	Ala	
			245						250					255		
Thr	Leu	Leu	Pro	Ala	Ser	Leu	Phe	Val	Asn	Ser	His	Pro	Ala	Gly	Ile	
		260						265					270			
Asp	Arg	Pro	Gly	Met	Leu	Cys	Ser	Phe	Arg	Ile	Pro	Gly	Ala	Trp	Ser	
	275						280					285				
Cys	Ala	Trp	Ser	Leu	Asn	Ile	Gln	Ala	Asn	Asn	Cys	Phe	Ser	Thr	Gly	
	290				295						300					
Leu	Ser	Arg	Arg	Val	Leu	Leu	Thr	Asn	Val	Val	Thr	Gly	His	Arg	Gln	
305					310					315					320	
Ser	Phe	Gly	Thr	Asn	Ser	Asp	Val	Met	Ala	Pro	Leu	Leu	Phe	Asn	Gly	
			325						330					335		
Cys	Arg	Ser	Gly	Glu	Ile	Phe	Ala	Ile	Asp	Leu	Arg	Cys	Gly	Asn	Gln	
		340						345					350			
Gly	Lys	Gly	Trp	Lys	Ala	Thr	Arg	Leu	Phe	His	Asp	Ser	Ala	Val	Thr	
	355						360					365				
Ser	Val	Arg	Ile	Leu	Gln	Asp	Glu	Gln	Tyr	Leu	Met	Ala	Ser	Asp	Met	
	370					375					380					
Ala	Gly	Lys	Ile	Lys	Leu	Trp	Asp	Leu	Arg	Thr	Thr	Lys	Cys	Val	Arg	
385				390						395					400	
Gln	Tyr	Glu	Gly	His	Val	Asn	Glu	Tyr	Ala	Tyr	Leu	Pro	Leu	His	Val	
			405						410					415		
His	Glu	Glu	Glu	Gly	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Gly	Gln	Asp	Cys	Tyr	Thr	
		420						425				430				
Arg	Ile	Trp	Ser	Leu	His	Asp	Ala	Arg	Leu	Leu	Arg	Thr	Ile	Pro	Ser	
	435						440					445				
Pro	Tyr	Pro	Ala	Ser	Lys	Ala	Asp	Ile	Pro	Ser	Val	Ala	Phe	Ser	Ser	
	450					455					460					
Arg	Leu	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Pro	Gly	Leu	Leu	Met	Ala	Val	Gly	
465				470						475					480	

33/47

Gln Asp Leu Tyr Cys Tyr Ser Tyr Ser  
485

<210> 26  
<211> 1704  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (172).. (1359)

<400> 26  
aggagagcgt ccggattccc tgctctaggt cgcggcggga cagtgccagt gggcgtgtgg 60  
ggcggggcag ggcaggggaag ggaagggcgg agctgggggtg aggggtccaag gggcccagga 120  
cttggccggc gtgatctcag ctctgcagac cctgcgggtgc tgggagccac catggagagt 180  
aggtgctacg gctgcgctgt caagttcacc ctcttcaaga aggagtacgg ctgtaagaat 240  
tgtggcaggg ccttctgttc aggtgccta agcttcagt cagcagtgcc tcggactggg 300  
aacacccaac agaaagtctg caagcaatgc catgagggtcc tgaccagagg gtcttctgcc 360  
aatgcctcca agtggtcacc acctcagaac tataagaagc gtgtggcagc cttggaagcc 420  
aagcaaaaagc ccagcacttc ccagagccag ggactgacac gacaagacca gatgattgct 480  
gagcgcctag cacgactccg ccaggagaac aagcccaagt tagtcccctc acaggcagag 540  
atagaggcac ggctggctgc cctaaaggat gaacgtcagg gttccatccc ttccacccag 600  
gaaatggagg cacgacttgc agcgttgtag ggagaggttc taccttctca aacccccag 660  
ccggcacatc acacaccgga caccaggacc caagcccagc agacacagga tctgctaacg 720  
cagctggcag ctgaggtggc tatcgatgaa agctggaaag gaggaggccc agctgcctct 780  
ctccagaatg atctcaacca ggggtggcca gggagcacta attccaagag gcaggccaac 840  
tggtccttgg aggaggagaa gagcagactg ctggctgagg cagcacttga gttgcgggag 900  
gagaacacga ggcaggaacg gattctggcc ctggccaagc gactagccat gctgcgggga 960  
caggaccccg agagagtac cctccaggac tatcgctcc cagacagtga tgacgacgag 1020  
gatgaggaga cagccatcca aagagtcctg cagcagctca ctgaagaagc tgccctggat 1080  
gaggcaagtg gctttaacat ccctgcagag caggcttctc gacctggac gcaacccgc 1140  
ggggcagagc ctgaggccca ggatgtggac ccagggcctg aggtgagga agaggagctc 1200  
ccctgggtgct gcatctgcaa tgaggatgcc accctacgt gcgctggctg cgatggggac 1260  
ctcttctgtg cccgctgctt ccgagagggc catgatgcct ttgagcttaa agagcaccag 1320  
acatctgcct acttcctcc acgtgcaggc caagagcact gaagacacc tggtcctccc 1380  
ggaagggcag tcccacaggc agcggcacc atttctgggc ccgcccacag gacgtccgat 1440  
gggagagctt gtctggctct actgatgat gataggcccc ttctgagcc ttgggtgtccc 1500  
tggaatgagg aaagattctc cattcgagag aatgactggg agggaagaag tcggggccct 1560  
cctattagaa gccagactg gaagtgagag gcatgatggg gagagaccag actgaatcta 1620  
cgggtgagcc ctgtaacctg gctctagggc acaggcccct cccctggcac ttagtgggtc 1680  
taataaagta tgttgattca ttgg 1704

<210> 27  
<211> 396  
<212> PRT

34/47

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 27

Met	Glu	Ser	Arg	Cys	Tyr	Gly	Cys	Ala	Val	Lys	Phe	Thr	Leu	Phe	Lys	1	5	10	15
Lys	Glu	Tyr	Gly	Cys	Lys	Asn	Cys	Gly	Arg	Ala	Phe	Cys	Ser	Gly	Cys	20	25	30	
Leu	Ser	Phe	Ser	Ala	Ala	Val	Pro	Arg	Thr	Gly	Asn	Thr	Gln	Gln	Lys	35	40	45	
Val	Cys	Lys	Gln	Cys	His	Glu	Val	Leu	Thr	Arg	Gly	Ser	Ser	Ala	Asn	50	55	60	
Ala	Ser	Lys	Trp	Ser	Pro	Pro	Gln	Asn	Tyr	Lys	Lys	Arg	Val	Ala	Ala	65	70	75	80
Leu	Glu	Ala	Lys	Gln	Lys	Pro	Ser	Thr	Ser	Gln	Ser	Gln	Gly	Leu	Thr	85	90	95	
Arg	Gln	Asp	Gln	Met	Ile	Ala	Glu	Arg	Leu	Ala	Arg	Leu	Arg	Gln	Glu	100	105	110	
Asn	Lys	Pro	Lys	Leu	Val	Pro	Ser	Gln	Ala	Glu	Ile	Glu	Ala	Arg	Leu	115	120	125	
Ala	Ala	Leu	Lys	Asp	Glu	Arg	Gln	Gly	Ser	Ile	Pro	Ser	Thr	Gln	Glu	130	135	140	
Met	Glu	Ala	Arg	Leu	Ala	Ala	Leu	Gln	Gly	Arg	Val	Leu	Pro	Ser	Gln	145	150	155	160
Thr	Pro	Gln	Pro	Ala	His	His	Thr	Pro	Asp	Thr	Arg	Thr	Gln	Ala	Gln	165	170	175	
Gln	Thr	Gln	Asp	Leu	Leu	Thr	Gln	Leu	Ala	Ala	Glu	Val	Ala	Ile	Asp	180	185	190	
Glu	Ser	Trp	Lys	Gly	Gly	Gly	Pro	Ala	Ala	Ser	Leu	Gln	Asn	Asp	Leu	195	200	205	
Asn	Gln	Gly	Gly	Pro	Gly	Ser	Thr	Asn	Ser	Lys	Arg	Gln	Ala	Asn	Trp	210	215	220	
Ser	Leu	Glu	Glu	Glu	Lys	Ser	Arg	Leu	Leu	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Glu	225	230	235	240
Leu	Arg	Glu	Glu	Asn	Thr	Arg	Gln	Glu	Arg	Ile	Leu	Ala	Leu	Ala	Lys	245	250	255	
Arg	Leu	Ala	Met	Leu	Arg	Gly	Gln	Asp	Pro	Glu	Arg	Val	Thr	Leu	Gln	260	265	270	
Asp	Tyr	Arg	Leu	Pro	Asp	Ser	Asp	Asp	Asp	Glu	Asp	Glu	Glu	Thr	Ala	275	280	285	
Ile	Gln	Arg	Val	Leu	Gln	Gln	Leu	Thr	Glu	Glu	Ala	Ala	Leu	Asp	Glu	290	295	300	
Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Pro	Ala	Glu	Gln	Ala	Ser	Arg	Pro	Trp	Thr	305	310	315	320
Gln	Pro	Arg	Gly	Ala	Glu	Pro	Glu	Ala	Gln	Asp	Val	Asp	Pro	Arg	Pro	325	330	335	
Glu	Ala	Glu	Glu	Glu	Glu	Leu	Pro	Trp	Cys	Cys	Ile	Cys	Asn	Glu	Asp	340	345	350	
Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Ala	Gly	Cys	Asp	Gly	Asp	Leu	Phe	Cys	Ala	Arg				

35/47

355		360		365
Cys Phe Arg Glu Gly His Asp Ala Phe Glu Leu Lys Glu His Gln Thr				
370		375		380
Ser Ala Tyr Ser Pro Pro Arg Ala Gly Gln Glu His				
385		390		395

<210> 28  
 <211> 1844  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (233).. (1087)

<400> 28

```

ctcgggggact ggcatcacgg gagagtggcc aggcgcccc caccgcagg gcatgcccac 60
ctggacagga ctgaaggctg ctgccacctc tgcagcgccct gccattctca caccacccc 120
tctgcccagt tttgctgcgt cgcgtgaagg atcctgcgct ggcgccccc cctgggtgatg 180
ccgagtcctt gggggtggtt tgctgtgact gcatgcggcg cgcagcgggt atatgtgcag 240
gggaggagga gctatgtgcg caggggagga ggagagatgt gccagggga ggggcctgca 300
actctgggtca ctagagggtt ggggcatagg gtttgggaag gccaggaagc gtaaaggggc 360
ttctgggggt cccgaagtag cacgggaggg tggggcaggg ctggtcacgc ctctgtgct 420
cgggcagaac aacttcgagg agccagtggc actgcaggag atggacacaa gcaacgggg 480
cctattgccc ttttacgato ccgactccag catcgtctac ctgtgtggca agggcgacag 540
cagcattcgg tactttgaga ttaccgacga gccgccttc gtgcactacc tgaacacgtt 600
cagcagcaaa gagccgcagc ggggcatggg tticattgcc aaaaggggac tggatgtcag 660
caagtgtgag atcgcccgtt tctacaagct acacgaaaga aagtgtgaac ctatcatcat 720
gactgtgccc cgcaagtcag acctcttcca ggacgatctg taccgggata cgccaggccc 780
ggagccggcc ctagaagcgg acgaatggct atccggccag gacgccgaac ccgtgtcat 840
ttcgctgagg gacggctatg tgcccccaa gcaccgcgag ctccgggtca cgaagcgcaa 900
catcctggac gtgcgcccgc cctccggccc ccgcgcagc cagtcggcca gcgacgccc 960
cttgtgcag cacaccctgg agacgtgct ggaagagatc aaggccctcc gcgagcgggt 1020
gcaggcccag gagcagcgca tcacggctct ggagaacatg ctgtgcgagc tgggtggacg 1080
cacggactag cccgcgcgc caggcaggcg gagcggggcg gggcgcaaa gctcggccc 1140
gccccggctt ttagtccga actccggacc ccgccttctt gggctgggccc cggggcggg 1200
actggggagg gaactccgcc cctcgcggga gaccagaact cttggagctt aggggagacc 1260
cacgtcgctc cagcggaggc tggactgcca gcctcgtctg ggactcggct ggagctggcc 1320
tagggaggcc tggggtaacc tggggggtc agcaatgggt ctgcacggcg aggtgggtgtc 1380
cccccttgtc ctccgcccag ggcagggaaa gtgcttagta ttagcgtgat gcttggggtt 1440
attggagcct gagcttgacc tcaaacgggt ggogatttga tgggtacccc caggctgggg 1500
aaaatgacag cgcttctcct aatcagctca ctggattcca tcaccctgag cggtaaacca 1560
gatgggcgtc accccagttc tgcagacaca tacacaacc gtttgcgtga gagccggacc 1620
cagtggctac acccacagcg gtctgtggta gagaactctc ttcttctt ccaccgacag 1680
ggcgaggggc tgcttctcgc cggcagcccc cgcgaagaaa tctcgagaga actggcatga 1740
ggagttaggt tcatcacaaa tacacacaca ctgccccaa ccctctgccg ttgcctctct 1800
cagaaaaaca agacgtactg aatgaaatat ttactaagc gttc 1844

```

36/47

<210> 29  
 <211> 285  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 29

```

Met Cys Arg Gly Gly Gly Ala Met Cys Ala Gly Glu Glu Glu Arg Cys
 1           5           10           15
Ala Gln Gly Arg Gly Leu Gln Leu Trp Ser Leu Glu Val Trp Gly Ile
           20           25           30
Gly Phe Gly Lys Ala Arg Lys Arg Lys Gly Ala Ser Gly Gly Pro Glu
           35           40           45
Val Ala Arg Glu Gly Gly Ala Gly Leu Val Thr Pro Pro Val Leu Gly
           50           55           60
Gln Asn Asn Phe Glu Glu Pro Val Ala Leu Gln Glu Met Asp Thr Ser
           65           70           75           80
Asn Gly Val Leu Leu Pro Phe Tyr Asp Pro Asp Ser Ser Ile Val Tyr
           85           90           95
Leu Cys Gly Lys Gly Asp Ser Ser Ile Arg Tyr Phe Glu Ile Thr Asp
           100          105          110
Glu Pro Pro Phe Val His Tyr Leu Asn Thr Phe Ser Ser Lys Glu Pro
           115          120          125
Gln Arg Gly Met Gly Phe Met Pro Lys Arg Gly Leu Asp Val Ser Lys
           130          135          140
Cys Glu Ile Ala Arg Phe Tyr Lys Leu His Glu Arg Lys Cys Glu Pro
           145          150          155          160
Ile Ile Met Thr Val Pro Arg Lys Ser Asp Leu Phe Gln Asp Asp Leu
           165          170          175
Tyr Pro Asp Thr Pro Gly Pro Glu Pro Ala Leu Glu Ala Asp Glu Trp
           180          185          190
Leu Ser Gly Gln Asp Ala Glu Pro Val Leu Ile Ser Leu Arg Asp Gly
           195          200          205
Tyr Val Pro Pro Lys His Arg Glu Leu Arg Val Thr Lys Arg Asn Ile
           210          215          220
Leu Asp Val Arg Pro Pro Ser Gly Pro Arg Arg Ser Gln Ser Ala Ser
           225          230          235          240
Asp Ala Pro Leu Ser Gln His Thr Leu Glu Thr Leu Leu Glu Glu Ile
           245          250          255
Lys Ala Leu Arg Glu Arg Val Gln Ala Gln Glu Gln Arg Ile Thr Ala
           260          265          270
Leu Glu Asn Met Leu Cys Glu Leu Val Asp Gly Thr Asp
           275          280          285

```

<210> 30  
 <211> 1519

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 30

```

attccagagc cagcagcgcg tccctggcgc tccctgcgctc tcccgcctcc cggggctcgg 60
aggagccggg gcacgttcca ggagctgcct agggctgagg ttccaggcct gggggctcgt 120
tccagctgcc agatcccgctg cagtcctggg gacctgaga agcaccgagc catccctgac 180
ccaggaactt tccgcagact cgcgcgcatc tgggagtga gcaacatgga tgcagtcagc 240
caagtcccca tggaagtcgt gcttcccaag cacatcctgg atatctgggt tattgtcctc 300
atcatcctgg ccaccattgt catcatgacc tcgttgttgc tgtgccagc cactgcagta 360
atcatctatc gcatgcggac tcatcgcac cttagtgggg ctgtttgaga gcctcccaag 420
agggccgggt gagggatgag gacaggcatc ctatcccag cctcttctg tcttcagaaa 480
agcagcagga gggactttgg ggcatggacc tgagttctgg ttttgattct gccacgagcc 540
agctgtgtga atttgggtcaa gggacctaac tctctgagtt ccaggttcct tatctttcaa 600
atggggatgg tgatccctgc ctttctacc tcatagggat gtgagaacca cctgacttag 660
tgatgtgaa agctgtttgt gatcagtaaa gctaccacag atataagggt gttatgctga 720
atcctgagaa gctttcaaga accagagAAC ctgattgctg atgatggcct taaagggtgt 780
gaggagata ctgggggcag agcagacttt gccagtgcgc ctcagggtcaa accaagccaa 840
gagcaccctg tcccatttcc aaggggcccag cagcactttg gcccAAagta ttttctttaa 900
ggtgccattc cttcatgttt tctcagtttg gaggtgatg ggtagagctt tccagaacct 960
tctccattcc agaatctctg cccctgtgtA atctgaagga aggtgtgccc atctttgggc 1020
actgccaaag gatttgggtt gatgggcttc tttctgcact ggagtctcac atctgttagc 1080
tttgacactc aagcaatgtt ggaaaatgca ggttgactga gttccctgcc cagctttcgg 1140
gatctctggc ccccatcccc ttgtgtgtgt cccctgtccc agctcctgtc gtaattagct 1200
ccacgtgtac ccccttccact ccttcccacc agctctgcag ccagcctatg gcaattatat 1260
tttaagaggt gttcccagga cttttgggac ctactaaaac aatgatggtt attttagatg 1320
tgatgattta tatttatgta gagatatttc tggaccactc aagctcttgc ataccAAAat 1380
caggagcatc ttgggattta ttaaattatg taagaagata gcacagatat cgggatatta 1440
ttgtgtgaaa atgctgcttt tactttgatg tgatctcatt gatgtacaca accaagttcc 1500
aataaagtgc tagaatgtg                                     1519

```

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 3273

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (188).. (2968)

&lt;400&gt; 31

```

cttttttgct gtgcgcgccc ccaactgaagc aagagctccc cggctccact gaaacaccag 60
ctcatttaag ctttcccaaa cgaccggccc tccgggacga tacctaaca cgaccggcgc 120
ccgcatctgg aataggctgg cgagatactt agtatccgag ggctcgggac ttggcgccat 180
cgaggctcatg gggaccagc atccaggga catgggaacc ggctgccag cctcggagca 240
gataagctgt gccaaagagg atccacaagt ttattgccct gaagagactg gcggcaccaa 300
ggatgtgcag gttacagact gtaagagtcc cgaagacagc cgaccccaaa aagagacgga 360

```

```

ctgctacaat cgggaggact ctgggcagct gatggtttcc tatgagggtta aagctatggg 420
ctaccagggtg cctccctttg gctggcgcat ctgtctggct catgagttaa cagagaagag 480
gaaacccttt caagctaaca acgtctccct aagcaacatg ataaagcata taggcatggg 540
cttgagggtac ctgcagtggg ggtaccggaa gacccatgtg gaaaagaaga cacctttcat 600
cgacatgato aattctgtac ccctaagaca gatttatggg tgtcccttgg gtggcatcgg 660
gggaggcact attaccctgt gctggagagg ccagttctgt cgttggcagc ttaaccctgg 720
aatgtatcag caccggacag tcatcgctga ccaattcaca gtgtgcctgc gtcgggaagg 780
gcagacagtg taccagcaag tcctgtccct ggagcgccca agtgtccctc gcagctggaa 840
ctggggcctg cgtgggtact ttgctttcta ccatgccctc tatccccgag cctggactgt 900
ctatcagctt cctggccaga atgtcacctt cactggcgt cagatcacac ccatcttgcc 960
ccatgactac caggacagca gccgtgcctgt aggagtcttt gtgtgggatg tggaaaatga 1020
aggggacgaa gctctagatg tgtccatcat gttctccatg cggaatggac tgggtgtgtg 1080
agacgatgcc ccagggggtt tgtggaatga gcccttctgt ctggagcgtg gcggggaac 1140
tgtccggggg ctgctcctgc atcatccaac ccttccaaac ccctacacga tggctgtggc 1200
tgcacgagtc acggcagcta ccacggtaac ccacatcaca gcctttgacc ctgacagcac 1260
ggggcagcag gtgtggcagg atctacttca ggatggacag ctggactctc ccactggcca 1320
aagcaccctt acgcagaaag gaggtaggcat tgcgtggagct gtgtgtgttt ccagcaagtt 1380
gcgacctga ggccagtgcc gccgtggagt ttactggct tgggacatgc ccaggatcat 1440
gtttggagct aaaggccaag tccactacag gcggtataca aggttctttg gccaggatgg 1500
agatgcagca cctgccctca gccactatgc actgtgccga tacgcagagt gggaagagag 1560
gatctcagct tggcagagcc cgggtattgga tgacagatca ctgcctgcct ggtacaaatc 1620
tgcgctgttc aaagaactat acttccctggc tgatggaggc acagtgtggc tggaaagttct 1680
tgaggactcc ctaccagagg agctgggcag aaacatgtgt cacctccgcc ccaccctacg 1740
ggactacggg cgatttggct accttgaggg ccaggagtac cgcattgata acacatatga 1800
tgtccacttt tatgcttccct ttgccctcat catgctctgg cccaaacttg agctcagcct 1860
acagtatgac atggctctgg ccactctcag ggaggacctg acacggcgac ggtacctgat 1920
gagtgggggtg atggcacctg tgaaggagg gaacgtcatc ccccatgata ttgggggacc 1980
agatgatgaa ccatggctcc gcgtcaatgc atatttaatc catgatactg ctgattggaa 2040
ggacctgaac ctgaagtttg tgcgtcaggt ttatcgggac tattacctca cgggtgatca 2100
aaacttccctg aaggacatgt ggctgtgtg tctagctgtg atggaatctg aaatgaagtt 2160
tgacaaggac catgatggac tcattgaaaa tggaggctat gcagaccaga cctatgatgg 2220
atgggtgacc acaggcccca gtgcttactg tggagggtctg tggctggcag ctgtggctgt 2280
gatggtccag atggctgctc tgtgtggggc acaggacatc caggataagt ttcttctat 2340
cctcagccgg ggccaagaag cctatgagag actgctgttg aatggccgct attacaacta 2400
tgacagcagc tctcggcctc agtctcgtag tgttatgtct gaccagtgtg ctggacagtg 2460
gttcctgaag gcctgtggcc taggagaagg agacactgag gtgtttccta ccaacatgt 2520
ggtccgtgct ctccaaacta tctttgagct gaacgtccag gcctttgcag gaggggccat 2580
gggggctgtg aatgggatgc agcccatgg tgtccctgat aaatccagtg tgcagtctga 2640
tgaagtctgg gtgggtgtgg tctacgggct ggcagctacc atgatccaag agggcctgac 2700
ttgggagggc ttccagacag ctgaaggctg ctaccgtacc gtgtgggagc gcctgggtct 2760
ggccttcag accccagagg catactgcca gcagcgagtg ttccgctcac tggcctacat 2820
gcggccactg agcatatggg ccatgcagct agccctgcaa cagcagcagc aaaaaaggc 2880
ctcctggcca aaagtcaaac agggcacagg actaaggaca gggcctatgt ttggacaaa 2940
ggaagccatg gcaaacctga gccagagtg agccgtctga actgtgggag ggaagtgcta 3000
acagcccagc ctccagcctg gcccttctc ctccctctt gaacctcctg caacctgag 3060
ccatcaggac aatcataccc ctcccttct ctccaccaa ttgtgccagt aaatgggggt 3120
tgagggtgac ctaggcagca ttagaatcac ttatttttt ctttctcac ctgttccctg 3180
actgcgtgaa atgttcaggg tggtcagttg atttcccag gtacattcat ggtgtgacag 3240

```

acacatgggt acaaataaaa gaccagaaaa gcc

3273

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 927

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 32

```

Met Gly Thr Gln Asp Pro Gly Asn Met Gly Thr Gly Val Pro Ala Ser
 1           5           10           15
Glu Gln Ile Ser Cys Ala Lys Glu Asp Pro Gln Val Tyr Cys Pro Glu
      20           25           30
Glu Thr Gly Gly Thr Lys Asp Val Gln Val Thr Asp Cys Lys Ser Pro
      35           40           45
Glu Asp Ser Arg Pro Pro Lys Glu Thr Asp Cys Tyr Asn Pro Glu Asp
      50           55           60
Ser Gly Gln Leu Met Val Ser Tyr Glu Gly Lys Ala Met Gly Tyr Gln
      65           70           75           80
Val Pro Pro Phe Gly Trp Arg Ile Cys Leu Ala His Glu Phe Thr Glu
      85           90           95
Lys Arg Lys Pro Phe Gln Ala Asn Asn Val Ser Leu Ser Asn Met Ile
      100          105          110
Lys His Ile Gly Met Gly Leu Arg Tyr Leu Gln Trp Trp Tyr Arg Lys
      115          120          125
Thr His Val Glu Lys Lys Thr Pro Phe Ile Asp Met Ile Asn Ser Val
      130          135          140
Pro Leu Arg Gln Ile Tyr Gly Cys Pro Leu Gly Gly Ile Gly Gly Gly
      145          150          155          160
Thr Ile Thr Arg Gly Trp Arg Gly Gln Phe Cys Arg Trp Gln Leu Asn
      165          170          175
Pro Gly Met Tyr Gln His Arg Thr Val Ile Ala Asp Gln Phe Thr Val
      180          185          190
Cys Leu Arg Arg Glu Gly Gln Thr Val Tyr Gln Gln Val Leu Ser Leu
      195          200          205
Glu Arg Pro Ser Val Leu Arg Ser Trp Asn Trp Gly Leu Arg Gly Tyr
      210          215          220
Phe Ala Phe Tyr His Ala Leu Tyr Pro Arg Ala Trp Thr Val Tyr Gln
      225          230          235          240
Leu Pro Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Gln Ile Thr Pro Ile
      245          250          255
Leu Pro His Asp Tyr Gln Asp Ser Ser Leu Pro Val Gly Val Phe Val
      260          265          270
Trp Asp Val Glu Asn Glu Gly Asp Glu Ala Leu Asp Val Ser Ile Met
      275          280          285
Phe Ser Met Arg Asn Gly Leu Gly Gly Gly Asp Asp Ala Pro Gly Gly
      290          295          300
Leu Trp Asn Glu Pro Phe Cys Leu Glu Arg Ser Gly Glu Thr Val Arg

```



40/47

305					310					315				320
Gly	Leu	Leu	Leu	His	His	Pro	Thr	Leu	Pro	Asn	Pro	Tyr	Thr	Met
				325					330					335
Val	Ala	Ala	Arg	Val	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Val	Thr	His	Ile	Thr
			340					345					350	
Phe	Asp	Pro	Asp	Ser	Thr	Gly	Gln	Gln	Val	Trp	Gln	Asp	Leu	Leu
		355					360				365			
Asp	Gly	Gln	Leu	Asp	Ser	Pro	Thr	Gly	Gln	Ser	Thr	Pro	Thr	Gln
	370					375				380				
Gly	Val	Gly	Ile	Ala	Gly	Ala	Val	Cys	Val	Ser	Ser	Lys	Leu	Arg
385				390					395					400
Arg	Gly	Gln	Cys	Arg	Leu	Glu	Phe	Ser	Leu	Ala	Trp	Asp	Met	Pro
			405					410					415	
Ile	Met	Phe	Gly	Ala	Lys	Gly	Gln	Val	His	Tyr	Arg	Arg	Tyr	Thr
		420				425						430		
Phe	Phe	Gly	Gln	Asp	Gly	Asp	Ala	Ala	Pro	Ala	Leu	Ser	His	Tyr
	435				440					445				
Leu	Cys	Arg	Tyr	Ala	Glu	Trp	Glu	Glu	Arg	Ile	Ser	Ala	Trp	Gln
	450				455				460					
Pro	Val	Leu	Asp	Asp	Arg	Ser	Leu	Pro	Ala	Trp	Tyr	Lys	Ser	Ala
465				470				475						480
Phe	Lys	Glu	Leu	Tyr	Phe	Leu	Ala	Asp	Gly	Gly	Thr	Val	Trp	Leu
		485				490						495		
Val	Leu	Glu	Asp	Ser	Leu	Pro	Glu	Glu	Leu	Gly	Arg	Asn	Met	Cys
		500				505						510		
Leu	Arg	Pro	Thr	Leu	Arg	Asp	Tyr	Gly	Arg	Phe	Gly	Tyr	Leu	Glu
	515					520					525			
Gln	Glu	Tyr	Arg	Met	Tyr	Asn	Thr	Tyr	Asp	Val	His	Phe	Tyr	Ala
	530			535					540					
Phe	Ala	Leu	Ile	Met	Leu	Trp	Pro	Lys	Leu	Glu	Leu	Ser	Leu	Gln
545				550					555					560
Asp	Met	Ala	Leu	Ala	Thr	Leu	Arg	Glu	Asp	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg
		565				570						575		
Leu	Met	Ser	Gly	Val	Met	Ala	Pro	Val	Lys	Arg	Arg	Asn	Val	Ile
	580					585						590		
His	Asp	Ile	Gly	Asp	Pro	Asp	Asp	Glu	Pro	Trp	Leu	Arg	Val	Asn
	595					600					605			
Tyr	Leu	Ile	His	Asp	Thr	Ala	Asp	Trp	Lys	Asp	Leu	Asn	Leu	Lys
	610				615					620				
Val	Leu	Gln	Val	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Gly	Asp	Gln	Asn
625				630					635					640
Leu	Lys	Asp	Met	Trp	Pro	Val	Cys	Leu	Ala	Val	Met	Glu	Ser	Glu
		645				650						655		
Lys	Phe	Asp	Lys	Asp	His	Asp	Gly	Leu	Ile	Glu	Asn	Gly	Gly	Tyr
	660					665						670		
Asp	Gln	Thr	Tyr	Asp	Gly	Trp	Val	Thr	Thr	Gly	Pro	Ser	Ala	Tyr
	675				680					685				
Gly	Gly	Leu	Trp	Leu	Ala	Ala	Val	Ala	Val	Met	Val	Gln	Met	Ala

41/47

690		695		700
Leu Cys Gly Ala Gln Asp Ile Gln Asp Lys Phe Ser Ser Ile Leu Ser				
705		710		715
Arg Gly Gln Glu Ala Tyr Glu Arg Leu Leu Trp Asn Gly Arg Tyr Tyr				
	725		730	735
Asn Tyr Asp Ser Ser Ser Arg Pro Gln Ser Arg Ser Val Met Ser Asp				
	740		745	750
Gln Cys Ala Gly Gln Trp Phe Leu Lys Ala Cys Gly Leu Gly Glu Gly				
	755		760	765
Asp Thr Glu Val Phe Pro Thr Gln His Val Val Arg Ala Leu Gln Thr				
	770		775	780
Ile Phe Glu Leu Asn Val Gln Ala Phe Ala Gly Gly Ala Met Gly Ala				
785		790		795
Val Asn Gly Met Gln Pro His Gly Val Pro Asp Lys Ser Ser Val Gln				
	805		810	815
Ser Asp Glu Val Trp Val Gly Val Val Tyr Gly Leu Ala Ala Thr Met				
	820		825	830
Ile Gln Glu Gly Leu Thr Trp Glu Gly Phe Gln Thr Ala Glu Gly Cys				
	835		840	845
Tyr Arg Thr Val Trp Glu Arg Leu Gly Leu Ala Phe Gln Thr Pro Glu				
	850		855	860
Ala Tyr Cys Gln Gln Arg Val Phe Arg Ser Leu Ala Tyr Met Arg Pro				
865		870		875
Leu Ser Ile Trp Ala Met Gln Leu Ala Leu Gln Gln Gln His Lys				
	885		890	895
Lys Ala Ser Trp Pro Lys Val Lys Gln Gly Thr Gly Leu Arg Thr Gly				
	900		905	910
Pro Met Phe Gly Pro Lys Glu Ala Met Ala Asn Leu Ser Pro Glu				
	915		920	925

<210> 33  
 <211> 1475  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (41).. (1393)

<400> 33  
 aagccggagt ctagagctcc gggcgcgggg aggcgcgggc atggcagctc cggagccgct 60  
 gtccccggcg ggcgggtgcgg gcgaggaggg gccggaggag gacgaggacg aagcggaggc 120  
 cgaggaccct gagcggccga atgcgggagc ggcgggtgga cgcagtggcg gcggcggcag 180  
 tagcgtcagc ggaggaggcg gcggcggcgg gccgggagcg gggggctgcg gcgggcccgg 240  
 gggcgcgctc accaggcgcg cggtcacact gcgggtgctc ctcaaagacg cgtgtctgga 300  
 gcctggcgcc ggggtgctgt ccattacta cctggggaag aagtccctgg gogacctgca 360  
 gccagacgga aggatcatgt ggcaggagac cgggcagacc ttcaactcac ccagcgccctg 420

42/47

```

ggccacccac tgcaagaagc tggatgaaccc tgccaagaag tcgggctgtg gctggggcctc 480
tgtcaagtac aaaggccaga aactggacaa gtacaaggcc acctggctcc ggctgcacca 540
gctgcacacg cctgccacgg ctgctgatga gagcccagcc agtgaagggg aggaggagga 600
gttgctgatg gaagagaagg aggaggacgt tctggcgggg gtctcagcag aggacaagag 660
tcggagacca ctggggaaga gcccttcaga gcctgcccac ccggaggcca caaccccagg 720
gaagcgggtg gacagcaaga tccgggttcc ggtccgctac tgcattgctgg gcagccgcga 780
cttggccagg aacccccaca ccctgggtgga agtaacatcc tttgcagcca tcaacaagtt 840
ccagccgttc aacgtggctg tttctagcaa cgtgctgttc ctgctgatct accagagcct 900
gttcctgcgg ggctgtccc tggatgggctg gtaccacagc caccacaca gcccggcgct 960
gccatctctg caggacatcg acgcacagat ggactaccag ctgcggctgc agggctccag 1020
caatggcttc cagccctgcc tcgccctgct ctgctcccct tactattctg gcaaccagg 1080
ccccgagtc aagatctcgc cttctgggt gatgcctcct cccgagcaaa ggcccagtga 1140
ctatggcatc cccatggatg tggagatggc ctacgtccag gacagcttc tgaccaatga 1200
catccttcac gagatgatgc tgctggtgga gttctacaag gttccctg accctgtgag 1260
gctccaggaa cctggagacc aggagcacac ctacctgac aagcttaaga tctccttggc 1320
cagcaggacg cccaaggacc agagcctgtg tcacgtcctg gaacaggtgt gcggcgtcct 1380
caagcagggg agctgagcct tccagggcag ggtgggctcc agttgtcttg agggctccga 1440
tgggctcagg taataaagaa acggaagcag cagcc 1475

```

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 451

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 34

```

Met Ala Ala Pro Glu Pro Leu Ser Pro Ala Gly Gly Ala Gly Glu Glu
  1             5             10             15
Ala Pro Glu Glu Asp Glu Asp Glu Ala Glu Ala Glu Asp Pro Glu Arg
             20             25             30
Pro Asn Ala Gly Ala Gly Gly Gly Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
             35             40             45
Val Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly
             50             55             60
Gly Pro Gly Gly Ala Leu Thr Arg Arg Ala Val Thr Leu Arg Val Leu
             65             70             75             80
Leu Lys Asp Ala Leu Leu Glu Pro Gly Ala Gly Val Leu Ser Ile Tyr
             85             90             95
Tyr Leu Gly Lys Lys Phe Leu Gly Asp Leu Gln Pro Asp Gly Arg Ile
             100            105            110
Met Trp Gln Glu Thr Gly Gln Thr Phe Asn Ser Pro Ser Ala Trp Ala
             115            120            125
Thr His Cys Lys Lys Leu Val Asn Pro Ala Lys Lys Ser Gly Cys Gly
             130            135            140
Trp Ala Ser Val Lys Tyr Lys Gly Gln Lys Leu Asp Lys Tyr Lys Ala
             145            150            155            160
Thr Trp Leu Arg Leu His Gln Leu His Thr Pro Ala Thr Ala Ala Asp
             165            170            175

```

43/47

Glu Ser Pro Ala Ser Glu Gly Glu Glu Glu Glu Leu Leu Met Glu Glu  
 180 185 190  
 Lys Glu Glu Asp Val Leu Ala Gly Val Ser Ala Glu Asp Lys Ser Arg  
 195 200 205  
 Arg Pro Leu Gly Lys Ser Pro Ser Glu Pro Ala His Pro Glu Ala Thr  
 210 215 220  
 Thr Pro Gly Lys Arg Val Asp Ser Lys Ile Arg Val Pro Val Arg Tyr  
 225 230 235 240  
 Cys Met Leu Gly Ser Arg Asp Leu Ala Arg Asn Pro His Thr Leu Val  
 245 250 255  
 Glu Val Thr Ser Phe Ala Ala Ile Asn Lys Phe Gln Pro Phe Asn Val  
 260 265 270  
 Ala Val Ser Ser Asn Val Leu Phe Leu Leu Ile Tyr Gln Ser Leu Phe  
 275 280 285  
 Leu Arg Gly Leu Ser Leu Val Gly Trp Tyr His Ser His Pro His Ser  
 290 295 300  
 Pro Ala Leu Pro Ser Leu Gln Asp Ile Asp Ala Gln Met Asp Tyr Gln  
 305 310 315 320  
 Leu Arg Leu Gln Gly Ser Ser Asn Gly Phe Gln Pro Cys Leu Ala Leu  
 325 330 335  
 Leu Cys Ser Pro Tyr Tyr Ser Gly Asn Pro Gly Pro Glu Ser Lys Ile  
 340 345 350  
 Ser Pro Phe Trp Val Met Pro Pro Pro Glu Gln Arg Pro Ser Asp Tyr  
 355 360 365  
 Gly Ile Pro Met Asp Val Glu Met Ala Tyr Val Gln Asp Ser Phe Leu  
 370 375 380  
 Thr Asn Asp Ile Leu His Glu Met Met Leu Leu Val Glu Phe Tyr Lys  
 385 390 395 400  
 Gly Ser Pro Asp Leu Val Arg Leu Gln Glu Pro Trp Ser Gln Glu His  
 405 410 415  
 Thr Tyr Leu Asp Lys Leu Lys Ile Ser Leu Ala Ser Arg Thr Pro Lys  
 420 425 430  
 Asp Gln Ser Leu Cys His Val Leu Glu Gln Val Cys Gly Val Leu Lys  
 435 440 445  
 Gln Gly Ser  
 450

<210> 35  
 <211> 1346  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (65).. (664)

<400> 35

44/47

```

agcggaggag gaagctgagc agggcggcgg cggcgggtgga acctgcgggg ctggggcgcg 60
cgccatgggc cgccctgcact gcactgagga cccgggtgccg gaggccgtgg gcggcgacat 120
gcagcagctg aaccagctgg gcgcgcagca gtctcagcc ctgacagagg tgcttttcca 180
cttcctaact gagccaaaag aggtggaaag atttctggct cagctctctg aatttgccac 240
caccaatcag atcagtcctg gtcacctcag aagcatcgtg aaaagcctcc ttctggttcc 300
aaatggtgct ttgaagaaga gtctcacagc caagcaggtc caggcggatt tcataactct 360
gggtcttagt gaggagaaag ccacttactt ttctgaaaag tggaagcaga atgctccac 420
ccttgctcga tgggccatag gtcagactct gatgattaac cagctcatag atatggagt 480
gaaatttgga gtgacatctg ggagcagcga attggagaaa gtgggaagta tatitttaca 540
actaaagttg gtggttaaga aaggaaatca aaccgaaaat gtgtatatag aattaacctt 600
gcctcagttc tacagcttcc tgcacgagat ggagcgagtc agaaccagca tggagtgttt 660
ctgctgattt ctgtccctgc atctccctg gcccggttcc ctgccctcct cccttccctg 720
ggtgactgct ctgagaggca cttactcac aggcctgtgg gatgctccat ggggccctgc 780
tggctccatg gggcccagggt gcaaagggtt tctgaaaaac agcaggatta agtactgaaa 840
gagcccaaca caattacctt gtaaactctc tgtagggca accaccacca cctgtcttcc 900
aggacacatt ttagatact ctgacaggcc actgcactc agattcaggg gagaaaataa 960
gttgtcacct ccccttcaaa gttccagagt aaacaaatgg tgccatcatt caagataaca 1020
tgctgatcac cctctccca aaaagcaaga gottgtttat ggctgaggaa tcggcggatt 1080
gtctgaatga cacatataca gagccccac ggatttctgc aactctctgg tctgtgctgg 1140
tggaacattg ccaatcagtt cttaatgagg cacctgtgtg taaatacatg cttggtcttc 1200
tctgcagaga actgaggcta aactctgtcc ctactctgg ttttgccctg tcatgtcgta 1260
acgagggtgg cttttgagg ccatttiagt ttgagttcga gcccaaccac tctgttggtt 1320
agatgatgaa taaaagggtt ctgaag 1346

```

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 200

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 36

```

Met Gly Arg Leu His Cys Thr Glu Asp Pro Val Pro Glu Ala Val Gly
 1           5           10           15
Gly Asp Met Gln Gln Leu Asn Gln Leu Gly Ala Gln Gln Phe Ser Ala
 20           25           30
Leu Thr Glu Val Leu Phe His Phe Leu Thr Glu Pro Lys Glu Val Glu
 35           40           45
Arg Phe Leu Ala Gln Leu Ser Glu Phe Ala Thr Thr Asn Gln Ile Ser
 50           55           60
Leu Gly Ser Leu Arg Ser Ile Val Lys Ser Leu Leu Leu Val Pro Asn
 65           70           75           80
Gly Ala Leu Lys Lys Ser Leu Thr Ala Lys Gln Val Gln Ala Asp Phe
 85           90           95
Ile Thr Leu Gly Leu Ser Glu Glu Lys Ala Thr Tyr Phe Ser Glu Lys
100          105          110
Trp Lys Gln Asn Ala Pro Thr Leu Ala Arg Trp Ala Ile Gly Gln Thr
115          120          125
Leu Met Ile Asn Gln Leu Ile Asp Met Glu Trp Lys Phe Gly Val Thr

```

45/47

130		135		140	
Ser	Gly	Ser	Ser	Glu	Leu
145		150		155	160
Lys	Leu	Val	Val	Lys	Lys
		165		170	175
Leu	Thr	Leu	Pro	Gln	Phe
		180		185	190
Arg	Thr	Ser	Met	Glu	Cys
		195		200	

<210> 37  
 <211> 30  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: artificially  
 synthesized sequence

<400> 37  
 agcaucgagu cggccuuguu ggccuacugg 30

<210> 38  
 <211> 42  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: artificially  
 synthesized sequence

<400> 38  
 gcggctgaag acggcctatg tggccttttt tttttttttt tt 42

<210> 39  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: artificially  
 synthesized sequence

<400> 39  
 agcatcgagt cggccttggt g 21

<210> 40  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

<400> 40  
g c g g c t g a a g a c g g c c t a t g t 21

<210> 41  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

<400> 41  
t a c g g a a g t g t t a c t t c t g c 20

<210> 42  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

<400> 42  
t g t g g g a g g t t t t t c t c t a 20

<210> 43  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: artificially

47/47

synthesized sequence

&lt;400&gt; 43

gttttcccag tcacgac

17

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: artificially  
synthesized sequence

&lt;400&gt; 44

caggaaacag ctatgac

17



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05064

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/12, C12N15/63, C07K16/32, C07K14/82,  
G01N33/50, G01N33/15, G01N33/574

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/12, C12N15/63, C07K16/32, C07K14/82,  
G01N33/50, G01N33/15, G01N33/574

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

SwissProt/PIR/GeneSeq, MEDLINE (STN),  
Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	LaDeana Hillier et. al., "Generation and analysis of 280,000 human expressed sequence tags", Genome Res (1996), Vol.6, No.9, pp.807-828	1-2 3-9 10,12,13
X Y A	Reiko KIKUNO et al., "Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XIV. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro", DNA Res (June 1999), Vol.6, No.3, pp.197-205	1-2 3-9 10,12,13
X Y A	Fumiko NAGANO et al., "Molecular cloning and characterization of the noncatalytic subunit of the Rab3 subfamily-specific GTPase-activating protein", J Biol Chem (1998), Vol.273, No.38, pp.24781-24785	1-2 3-9 10,12,13
X Y A	Nahid G. Robertson et al., "Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening", Genomics (1994), Vol.23, No.1, pp.42-50	1-2 3-9 10,12,13
X Y	WO, 99/33982, A2 (CHIRON CORPORATION), 08 July, 1999 (08.07.99)	1-2 3-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 October, 2000 (20.10.00)

Date of mailing of the international search report  
07 November, 2000 (07.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05064

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& AU, 9920955, A	10, 12, 13
X	WO, 99/24836, A1 (HUMAN GENOME SCIENCES INC.),	1-2
Y	20 May, 1999 (20.05.99)	3-9
A	& AU, 9913037, A & EP, 1032838, A1	10, 12, 13
X	Bruce Veit et al., "Regulation of leaf initiation by the	1-2
Y	terminal ear 1 gene of maize", NATURE (1998), Vol.393,	3-9
A	No.14, pp.166-169	10, 12, 13
X	F. Kunst et al., "The complete genome sequence of the	1-2
Y	Gram-positive bacterium Bacillus subtilis", NATURE	3-9
A	(1997), Vol.390, No.20, pp.249-256	10, 12, 13
X	WO, 98/54963, A2 (HUMAN GENOME SCIENCES INC.),	1-2
Y	10 December, 1998 (10.12.98)	3-9
A	& AU, 9878120, A	10, 12, 13
X	WO, 98/00546, A2 (MYCOGEN CORPORATION),	1-2
Y	08 January, 1998 (08.01.98)	3-9
A	& AU, 9735928, A & EP, 909324, A2	10, 12, 13
X	Naoki Matsuno et.al., "Cloning of a cDNA Encoding a Novel	1-2
Y	Sugar Transporter Expressed in the Neonatal mouse	3-9
A	Hippocampus", Biochem Biophys Res Commun (1997), Vol.238,	10, 12, 13
	No.1, pp.126-129	
X	WO, 98/39448, A2 (HUMAN GENOME SCIENCES INC.),	1-2
Y	11 September, 1998 (11.09.98)	3-9
A	& AU, 9865453, A & AU, 9891304, A	10, 12, 13
	& EP, 972030, A2	
X	Kensuke SUZUKI et al., "Molecular cloning of a novel	1-2
Y	actin-binding protein, p57, with a WD repeat and a	3-9
A	leucine zipper motif", FEBS Lett (1995), Vol.364, No.3,	10, 12, 13
	pp.283-288	
X	Laxman Gangwani et al., "Interaction of zPR1 with	1-2
Y	Translation Elongation Factor-1 in Proliferating	3-9
A	Cells", J Cell Biol (1998), Vol. 143, No.6, pp.1471-1484	10, 12, 13
X	JP, 8-119996, A (Japan Tobacco Inc.),	1-2
Y	14 May, 1996 (14.05.96),	3-9
A	(Family: none)	10, 12, 13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/05064

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, as well as diagnostic methods, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1 to 13 have a common matter of being genes showing elevated or reduced expression in liver cancer.

However, the results of the search show that WO, 97/27485, A1 (SUMITOMO ELECTRIC IND CO.), 31 July, 1997 (31.07.97) and JP, 04-3734, A & EP, 886142A1 disclose the isolation of genes showing elevated expression in liver cancer and the determination of the base sequences thereof, which indicates that the above common matter is not a novel one.

Therefore, the common matter falls within the scope of prior art and thus cannot be considered as a special technical matter as specified in Rule 13.2 of the Regulations under the PCT.

Such being the case, there is no special technical matter common to all of the claims and the above groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/12, C12N15/63, C07K16/32, C07K14/82,  
G01N33/50, G01N33/15, G01N33/574

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/12, C12N15/63, C07K16/32, C07K14/82,  
G01N33/50, G01N33/15, G01N33/574

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

SwissProt/PIR/GeneSeq, MEDLINE (STN),  
Genbank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>X</u> <u>Y</u> A	LaDeana Hillier et. al., "Generation and analysis of 280,000 human expressed sequence tags", Genome Res (1996), Vol. 6, No. 9, p. 807-828	<u>1-2</u> <u>3-9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	Reiko Kikuno et.al., "Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XIV. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro", DNA Res (1999. June), Vol. 6, No. 3, p. 197-205	<u>1-2</u> <u>3-9</u> 10, 12, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.10.00

国際調査報告の発送日

07.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 肇

4N

9839

電話番号 03-3581-1101 内線 3488



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>X</u> <u>Y</u> A	Fumiko Nagano et.al., "Molecular cloning and characterization of the noncatalytic subunit of the Rab3 subfamily-specific GTPase-activating protein", J Biol Chem (1998), Vol. 273, No. 38, p. 24781-24785	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	Nahid G. Robertson, et. al., "Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening", Genomics (1994), Vol. 23, No. 1, p. 42-50	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	WO, 99/33982, A2 (CHIRON CORPORATION) 08.07月.1999 (08.07.99) & AU, 9920955, A	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	WO, 99/24836, A1 (HUMAN GENOME SCIENCES INC.) 20.05月.1999 (20.05.99) & AU, 9913037, A & EP, 1032838, A1	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	Bruce Veit et.al., "Regulation of leaf initiation by the <i>terminal ear 1</i> gene of maize", NATURE (1998), Vol. 393, No. 14, p. 166-169	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	F. Kunst et.al., "The complete genome sequence of the Gram-positive bacterium <i>Bacillus subtilis</i> ", NATURE (1997), Vol. 390, No. 20, p. 249-256	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	WO, 98/54963, A2 (HUMAN GENOME SCIENCES INC.) 10.12月.1998 (10.12.98) & AU, 9878120, A	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	WO, 98/00546, A2 (MYCOGEN CORPORATION) 08.01月.1998 (08.01.98) & AU, 9735928, A & EP, 909324, A2	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	Naoki Matsuno et.al., "Cloning of a cDNA Encoding a Novel Sugar Transporter Expressed in the Neonatal mouse Hippocampus", Biochem Biophys Res Commun (1997), Vol. 238, No. 1, p. 126-129	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13
<u>X</u> <u>Y</u> A	WO, 98/39448, A2 (HUMAN GENOME SCIENCES INC.) 11.09月.1998 (11.09.98) & AU, 9865453, A & AU, 9891304, A & EP, 972030, A2	<u>1 - 2</u> <u>3 - 9</u> 10, 12, 13

様式PCT/ISA/210 (第3ページの続き) (1998年7月)

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求項11は、人の身体の治療による処置方法、人体の診断方法に該当するものであるから、PCT17条(2)(a)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-13に共通の事項は、肝臓癌での発現が増加、減少する遺伝子群であることである。しかしながら、調査の結果、肝癌で発現が増加する遺伝子を単離し、塩基配列を同定する事項は文献WO, 97/27485, A1(SUMITOMO ELECTRIC IND CO.), 31.07月.1997(31.07.97) & JP, 04-3734, A & EP, 886142, A1に開示されているから、新規でないことが明らかとなった

よって、この共通事項は先行技術の域を出るものではないから、PCT規則13.2における特別な技術的事項であるとはいえない。

それ故に請求の範囲の全てに共通の特別な技術事項はなく、上記発明群が単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。